

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ÉTUDE DES CHANGEMENTS
COGNITIFS, AFFECTIFS ET PHYSIOLOGIQUES
LIÉS À
LA STIMULATION DU NERF VAGUE

THÈSE PRÉSENTÉE
AU DÉPARTEMENT DE PSYCHOLOGIE
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
VÉRONIQUE DESBEAUMES

JUIN 2016

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.03-2015). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, j'aimerais remercier mes deux directeurs de thèse D^r François Richer et D^r Paul Lespérance. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir donné l'autonomie nécessaire tout au long de ma thèse. Je garderai toujours en mémoire notre rencontre à Istanbul.

Je tiens à remercier chaleureusement toute l'équipe de neuromodulation psychiatrique du CHUM qui m'a accueillie pendant ces 6 années. Sans vous, cette thèse n'aurait jamais pu être réalisée. Un gros merci aux infirmières Élise LaGarde, Nathalie Desjardins, Sylvie Tieu et Diane Brosseau pour m'avoir aidée dans ma collecte de données et de m'avoir soutenue dans les moments difficiles.

Dans mon parcours d'étudiante, j'ai rencontré des personnes formidables qui ont eu une grande influence sur ma pratique et sur ma vision de la neuropsychologie. Je salue affectueusement D^{re} Marielle Gorissen de l'AUP, D^{re} Isabelle Rouleau et D^r Peter Scherzer de l'UQAM, ainsi que D^{re} Julie Ouellet, D^{re} Geneviève LaGarde et M. René Grenier de l'IRGLM. Merci également à M^{me} Catherine Raty pour nos conversations sur la psychologie.

Finalement, je remercie mon mari Nicolas, source de mes connaissances neurologiques, de m'avoir motivée pendant mes études doctorales et de m'avoir encouragée à terminer cette thèse. Nos discussions médicales et scientifiques sont des plaisirs quotidiens que je n'échangerais pour rien au monde. Je me réjouis de notre première « collaboration » qui va naître au mois d'août.

Véronique Desbeaumes

DÉDICACE

À mon père,

Dr Jean-Marc Desbeaumes (1947-2012)

« Le rire est un grand médecin »

George Sand

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	vi
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES.....	viii
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS.....	ix
LISTE DES APPENDICES.....	x
RÉSUMÉ.....	xi
CHAPITRE I	
PROBLÉMATIQUE.....	1
1.1 Introduction.....	1
1.2 Cadre conceptuel et objectifs.....	4
1.2.1 Recension des écrits.....	8
CHAPITRE II	
CONTEXTE EXPÉRIMENTAL.....	31
2.1 Hypothèses de recherche.....	31
2.1.1 Étude 1.....	31
2.1.2 Étude 2.....	34
2.2 Objectifs.....	34
2.2.1 Première étude.....	34
2.2.2 Deuxième étude.....	36
CHAPITRE III	
PREMIÈRE ÉTUDE.....	38
3.1 Abstract.....	39
3.2 Introduction.....	41
3.3 Material and Methods.....	42
3.4 Results.....	45
3.5 Discussion.....	48

3.6 References.....	53
CHAPITRE IV	
DEUXIÈME ÉTUDE.....	62
4.1 Abstract.....	63
4.2 Introduction.....	64
4.3 Material and Methods.....	65
4.4 Results.....	70
4.5 Discussion.....	71
4.6 References.....	75
CHAPITRE V	
DISCUSSION	84
5.1 Première étude.....	84
5.2 Deuxième étude.....	92
5.3 Apport de la thèse.....	97
5.4 Recherches futures.....	102
CONCLUSIONS.....	106
APPENDICES.....	107
BIBLIOGRAPHIE.....	126

LISTE DES FIGURES

PREMIÈRE ÉTUDE

Figure 1. Stimulation du nerf vague..... 14

Figure 2. Voies impliquées dans la dilatation pupillaire en réponse à
une stimulation vagale afférente..... 26

DEUXIÈME ÉTUDE

Figure 1. Average pupillary responses (mm) in ON and OFF VNS conditions.... 83

LISTE DES TABLEAUX

PREMIÈRE ÉTUDE

Tableau 1. Demographic and clinical characteristics of VNS patients..... 60

Tableau 2. Performance of VNS patients on cognitive measures..... 61

DEUXIÈME ÉTUDE

Tableau 1. Patient data.....81

Tableau 3. Pupil measures..... 82

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

En français :

EW : noyau d'Edinger-Westphal

LC : locus coeruleus

NTS : noyau du tractus solitaire

SMT_r : Stimulation magnétique transcrânienne répétitive

SNV : Stimulation du nerf vague

En anglais :

BDNF : Brain-derived neurotrophic factor

BSRT : Buschke Selective Reminding Test

DST : Dexamethasone Suppression Test

ECT : Electroconvulsive Therapy

LC : locus coeruleus

NTS : nucleus tractus solitarii

ON/OFF : ON/OFF stimulation

RAVLT : Rey Auditory Verbal Learning Test

ROCF : Rey-Osterrieth Complex Figure

rTMS : Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

SDMT : Symbol Digit Modalities Test

VNS : Vagus Nerve Stimulation

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

cd/m ²	Candéla par mètre carré
cm	Centimètre
Hz	Hertz
μs	Microseconde
mA	Milliampère
mm	Millimètre
ms	Milliseconde
min	Minute
m	Mois
s	Seconde
°	Degré

LISTE DES APPENDICES

APPENDICE A Formulaire de consentement remis à chaque participant..... 108

APPENDICE B Projet de banque de données médicales et
technologiques de l'unité de neuromodulation psychiatrique..... 115

RÉSUMÉ

La stimulation du nerf vague (SNV) est une technique de neuromodulation dont l'efficacité a été démontrée comme traitement adjuvant de l'épilepsie et de la dépression réfractaire. Néanmoins, les mécanismes physiologiques et les effets cognitifs de la SNV restent encore mal compris. Ce travail vise à observer les effets cognitifs, affectifs et physiologiques de la SNV et par conséquent à améliorer notre compréhension de ce traitement.

L'objectif de la première étude de cette thèse était d'observer les effets de la SNV sur les troubles cognitifs liés à la dépression réfractaire. Quinze participants souffrant de dépression réfractaire unipolaire ou bipolaire ont complété une batterie de tests neuropsychologiques évaluant la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives, la vitesse de traitement de l'information et vitesse psychomotrice, ainsi qu'une échelle clinique visant à mesurer les symptômes dépressifs. Les mesures ont été administrées avant l'implantation chirurgicale de la SNV et de façon répétée après la mise en marche du stimulateur (entre 1 mois et 24 mois). Les résultats de la première étude indiquent que les participants ayant été traités avec la SNV montraient des améliorations cognitives significatives au plan de l'apprentissage verbal et du rappel libre après délai et ce dès un mois après le début de la stimulation. La SNV a également produit des améliorations stables dans le temps dans tous les domaines cognitifs examinés. De plus, certains éléments du profil préopératoire des participants SNV, tels que les déficits de mémoire visuelle et le score clinique de base, prédisaient les améliorations de l'humeur. Ces résultats suggèrent que la SNV pourrait s'avérer un traitement de choix pour les patients souffrant de troubles cognitifs sévères liés à une dépression réfractaire.

Dans la deuxième étude, des mesures pupillaires ont été faites sur 21 participants traités par SNV pour un diagnostic de dépression ou d'épilepsie réfractaire. L'objectif principal de cette étude était de mieux comprendre les mécanismes de la SNV en étudiant ses effets sur le système nerveux autonome par le biais de mesures pupillaires. Les mesures ont été prises lors d'une unique session pendant laquelle le diamètre pupillaire au repos, ainsi que différentes mesures du réflexe pupillaire à la lumière étaient enregistrées grâce à un appareil d'oculographie à infrarouge. Les mesures ont été faites pendant les trains de stimulation et pendant les périodes de repos de la stimulation. Les résultats ont montré que la SNV donnait lieu à une augmentation significative du diamètre de repos, mais n'avait pas d'effet observable sur les mesures du réflexe pupillaire à la lumière. Finalement, la réactivité pupillaire dans les périodes avec et sans stimulation n'était pas prédictive de la réponse clinique au traitement.

Les résultats de ces deux études nous permettent d'éclairer deux aspects des mécanismes de la SNV. Premièrement, la SNV est liée à des améliorations significatives de la cognition en plus de l'humeur, incluant la mémoire auditivo-verbale (apprentissage et rappel libre différé), la mémoire visuospatiale, la fluence verbale phonémique, la vitesse de traitement de l'information et la vitesse psychomotrice, ainsi que les fonctions exécutives (inhibition). De plus, la SNV a un effet mesurable sur le système nerveux autonome en produisant une augmentation de la taille de repos de la pupille.

MOTS-CLÉ : dépression, troubles cognitifs, stimulation du nerf vague, apprentissage verbal, pupillométrie, réflexe pupillaire à la lumière

CHAPITRE I

PROBLÉMATIQUE

1.1 Introduction

La dépression constitue un problème de santé publique majeur. Au Canada, la prévalence à vie de la dépression serait de 11% et sa prévalence à 12 mois de 4% (Patten et al., 2009). L'Organisation mondiale de la Santé considère que la dépression serait en voie de devenir le 2^{ème} contributeur du fardeau de la morbidité mondiale (Organisation Mondiale de la santé, 2012).

La dépression est une maladie se caractérisant principalement par une humeur triste, une perte d'intérêt, une fatigue excessive, un sentiment de dévalorisation et des idées noires (American Psychiatric Association, 2013). Elle entraîne également des troubles cognitifs affectant la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et la vitesse psychomotrice (Baune et al., 2010; Burt, Zembar et Niederehe, 1995; Merriam, Thase, Haas, Keshavan et Sweeney, 1999; Mondal, Sharma, Das, Goswami et Gandhi, 2007; Sobin et Sackeim, 1997).

La dépression est une maladie complexe. Elle est associée à différents facteurs de risque biopsychosociaux, incluant les stress environnementaux, la consommation de drogue, les changements hormonaux (ex : grossesse, ménopause) ou encore une histoire familiale de troubles psychiatriques (Kendler, Gardner et Prescott, 2006). Elle peut survenir à tout âge et touche généralement deux fois plus de femmes que d'hommes. La dépression nécessite souvent un traitement à long terme car elle devient chronique dans environ 50% des cas (Eaton et al., 2008). Elle est associée à

un risque plus élevé de développer des maladies cardiaques et du diabète, et elle accompagne souvent d'autres troubles psychiatriques, dont les troubles anxieux (Hirschfeld, 2001; Nair, Farmer, Gongora et Dehmer, 2012; Rohde, Lewinsohn et Seeley, 1991; Wells et al., 1989).

Le traitement pharmacologique de la dépression repose sur l'utilisation de quatre grandes familles de principes actifs: les antidépresseurs, les antipsychotiques atypiques, les stabilisateurs de l'humeur et les agents potentialisateurs. Les antidépresseurs sont les molécules les plus fréquemment utilisées comme traitement de première intention en dépression (Lam et al., 2009). L'efficacité thérapeutique des antidépresseurs repose généralement sur la régulation des récepteurs monoaminergiques pré- et post-synaptiques et des seconds messagers cellulaires. Il existe différentes classes d'antidépresseurs. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont généralement les molécules les plus utilisées. Ils agissent en inhibant la recapture de la sérotonine par la cellule pré-synaptique et augmentent le niveau extracellulaire de sérotonine. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) agissent sur la recapture de ces deux neurotransmetteurs. Finalement, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sont parmi les premiers antidépresseurs développés. Ils permettent également d'augmenter le taux extracellulaire de neurotransmetteurs monoaminergiques. Néanmoins, la prise d'antidépresseurs tricycliques est généralement accompagnée de nombreux effets secondaires et les antidépresseurs de type IMAO présentent un risque important d'interaction avec d'autres médicaments, tels que les ISRS et avec certains types d'aliments.

Les antipsychotiques, dont l'utilité première est de traiter la psychose, sont également utilisés dans le traitement des troubles de l'humeur. Ils peuvent être pris seuls ou en association avec d'autres classes de médicaments. Par exemple, la quétiapine est indiquée pour le traitement de la dépression bipolaire et le trouble

dépressif majeur (Iskandar, 2012). Les stabilisateurs de l'humeur sont des médicaments destinés principalement au traitement du trouble bipolaire, mais sont parfois utilisés dans le traitement de la dépression unipolaire. Les principales classes de stabilisateurs de l'humeur sont le lithium et certains anticonvulsivants, tels que l'acide valproïque et la lamotrigine. De plus, certains médicaments peuvent agir comme agent potentialisateur des antidépresseurs. C'est le cas, entre autres, du lithium et des antipsychotiques atypiques.

Les thérapies psychologiques sont également utilisées comme traitement de la dépression. En effet, la majorité des patients ayant reçu un diagnostic de dépression vont recevoir un traitement psychologique, pharmacologique ou encore une combinaison des deux (Rodgers, et al. 2012). La thérapie cognitivo-comportementale et la thérapie interpersonnelle sont reconnues comme étant les thérapies les plus efficaces pour le traitement de la dépression en conjonction avec une médication (Parikh et al., 2009). Des méta-analyses montrent que le traitement conjoint thérapie et médication est plus efficace que la médication seule ou la thérapie seule (Cuijpers, Dekker, Hollon et Andersson, 2009; Pampallona, Bollini, Tibaldi, Kupelnick et Munizza, 2004). Les thérapies psychologiques sont également recommandées pour prévenir la rechute de la dépression (Bockting, Hollon, Jarrett, Kuyken et Dobson, 2015).

Les données de l'étude STAR*D suggèrent qu'environ 50% des patients souffrant de dépression ne répondraient que partiellement ou pas du tout à un antidépresseur prescrit à une dose et une durée de traitement adéquates (Rush et al, 2006). De plus, jusqu'à 30% des patients n'auraient aucune réponse au traitement, même après quatre essais thérapeutiques (Rush et al, 2006). Enfin, chaque non réponse à un traitement pharmacologique aggrave le pronostic de l'essai médicamenteux suivant et augmente le risque d'hospitalisation (Crown et al., 2002; Kendler, Thornton et Gardner, 2000; Rush et al., 2006).

Dans le trouble bipolaire, les personnes alternent entre des épisodes d'humeur élevée appelés phases hypomaniaques ou maniaques dépendamment de leur intensité, et des épisodes de dépression. Même si la bipolarité est reconnue pour les phases d'humeur élevée, la dépression est un aspect important de cette maladie. En effet, les personnes souffrant de bipolarité passeraient jusqu'à deux tiers de leurs épisodes dans le pôle dépressif (Judd et al., 2002 ; Judd et al., 2003). Le traitement de la dépression bipolaire repose généralement sur l'utilisation de stabilisateurs de l'humeur, d'anticonvulsivants et d'antipsychotiques atypiques. Ces médicaments peuvent être utilisés en monothérapie ou en combinaison, incluant un stabilisateur de l'humeur ou un anticonvulsivant avec un ISRS ou un antipsychotique atypique (Yatham et al., 2009). Les personnes souffrant de dépression bipolaire répondraient moins bien que les personnes souffrant de dépression unipolaire aux traitements antidépresseurs (Rybakowski, 2012).

1.2 Cadre conceptuel et objectifs

Lorsque les symptômes de la dépression ne répondent pas ou plus aux antidépresseurs classiques, il existe des lignes directrices émises par le Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (RCTHA/CANMAT) pour guider les médecins (Lam et al., 2009). Un médecin peut, par exemple, utiliser des combinaisons médicamenteuses, c'est-à-dire associer deux antidépresseurs dont les mécanismes sont complémentaires. Il peut également introduire un agent potentialisateur pour améliorer la réponse au traitement.

Lorsque les symptômes dépressifs ne répondent à aucune médication, combinaisons médicamenteuses ou thérapie psychologique, restent alors la thérapie électroconvulsive ou la chirurgie ablatrice, deux techniques reconnues comme traitement de la dépression réfractaire.

La thérapie électroconvulsive consiste en l'application d'impulsions électriques au niveau du crâne, afin de provoquer une convulsion. Plusieurs hypothèses sur ses mécanismes d'action existent. La thérapie électroconvulsive donnerait lieu à des modifications des taux des neurotransmetteurs et des signaux de transduction post-synaptiques (Baldinger et al., 2014). Elle pourrait aussi avoir des propriétés anticonvulsivantes via une réponse post-ictale inhibitrice qui donnerait lieu à une diminution du débit sanguin dans les régions frontales et une augmentation des ondes lentes post-ictales (Sackeim, 1994). La thérapie électroconvulsive promouvrait la neurogenèse et la prolifération cellulaire via l'augmentation de l'expression des facteurs neurotrophiques dérivés du cerveau et des facteurs de transcription dans l'hippocampe et le cortex frontal (Abbott, Gallegos, Rediske, Lemke et Quinn, 2014; Segi-Nishida, 2011). Finalement, la thérapie électroconvulsive pourrait donner lieu à une réinitialisation des connexions neurales, surtout dans les voies thalamo-corticales (Farzan, Boutros, Blumberger et Daskalakis, 2014; Takano et al., 2007). Ce traitement nécessite une procédure relativement complexe puisqu'il est réalisé sous anesthésie générale. La thérapie électroconvulsive est indiquée pour les personnes souffrant de dépression majeure réfractaire qui présentent un risque suicidaire élevé ou une souffrance psychique importante (Banken, 2003). La thérapie électroconvulsive est à court terme un traitement très efficace pour les symptômes dépressifs sévères et elle est associée à des taux de réponse de 50-60% (Eranti et al., 2007; Prudic et al., 1996). Malheureusement, la thérapie électroconvulsive peut donner lieu à de nombreux effets secondaires au plan de la cognition, dont des troubles mnésiques et attentionnels (Lisanby et al., 2000). La sévérité des effets secondaires cognitifs et leur persistance dans le temps pourrait dépendre de la localisation (unilatérale ou bilatérale, frontale ou temporale) et de l'intensité du traitement, mais la rapidité d'action du traitement sur les symptômes dépressifs en dépend également (Kennedy et al., 2009; Sackeim et al., 2000). Le taux de rechute après un traitement de thérapie électroconvulsive est de 84% à 6 mois (Sackeim et al., 2001a).

La chirurgie ablatrice comme traitement de la dépression existe depuis environ 1950 et cible généralement le cortex cingulaire, via une cingulotomie antérieure ou encore le noyau caudé, via la tractotomie sous-caudale. Ce type de chirurgie consiste à créer des lésions afin d'interrompre certaines connexions entre les structures du système limbique. La chirurgie ablatrice est moins utilisée en psychiatrie depuis l'arrivée de la stimulation intracérébrale (SIC). La SIC consiste à implanter des électrodes dans des régions cérébrales sous-corticales lors d'une intervention chirurgicale. Les électrodes sont reliées à un boîtier implanté sous la peau au niveau de la clavicule qui va délivrer un courant électrique à basse fréquence en continu et provoquer une modification de l'activité neuronale. Les cibles cérébrales utilisées dans la SIC pour le traitement de la dépression sont surtout le gyrus cingulaire subgénéral, le striatum ventral et la capsule ventrale. Les taux de réponse à la SIC varient entre 30% et 90% et environ 30-40% des patients parviennent à une rémission de leurs symptômes (Anderson, et al., 2012; Kennedy et al., 2011). L'efficacité de la SIC est à priori similaire pour les patients unipolaires et bipolaires (Holtzheimer et al., 2012).

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) est un nouveau traitement de modulation de l'activité cérébrale, s'inscrivant dans la génération des nouvelles interventions neurothérapeutiques de la dépression majeure avec la SNV et la stimulation intracérébrale (SIC). La SMTr est un traitement qui consiste à appliquer un champ magnétique sur une région spécifique du crâne de façon externe à l'aide d'une bobine métallique reliée à un stimulateur délivrant des impulsions de courant électrique. Le champ magnétique produit par la bobine va ensuite induire un champ électrique suffisant pour dépolariser de façon superficielle un réseau de neurones. On utilise généralement une stimulation à basse fréquence (1 Hz) dans le but d'inhiber un hypermétabolisme démontré ou supposé d'une région/circuit cérébral/e. Une stimulation à haute fréquence (10 Hz ou plus) est utilisée afin de stimuler l'activité d'une région cérébrale montrant un hypométabolisme. Les effets secondaires les plus rapportés avec la SMTr sont un inconfort au site de stimulation et

des contractions musculaires au visage (Janicak et al., 2008). De récentes méta-analyses de l'effet de la SMTr en dépression ont montré qu'entre 30 et 40% des patients recevant de la SMTr active répondaient au traitement (Berlim, Van den Eynde et Daskalakis, 2013; Berlin, van den Eynde, Tovar-Perdomo et Daskalakis, 2014). Au plan cognitif, la SMTr à haute fréquence sur le cortex dorsolatéral préfrontal droit donne lieu à des améliorations importantes au plan du langage, des fonctions visuospatiales, de la mémoire verbale épisodique (Nadeau et al., 2014). Sur le cortex dorsolatéral préfrontal gauche, la SMTr donne des améliorations au plan de la mémoire, des fonctions exécutives et de la vitesse psychomotrice (Kedzior, Rajput, Price, Lee et Martin-Iverson, 2012; Kuroda et al., 2006; Little et al., 2000; Martis et al., 2003; Pallanti et al., 2012). Par contre, d'autres études n'ont observé aucun changement cognitif significatif après le traitement par SMTr (Hoy, Segrave, Daskalakis et Fitzgerald, 2012; Januel et al., 2006; Triggs et al., 1999).

La SNV, quant à elle, est un traitement chronique (24h/24) consistant à stimuler le nerf vague de façon intermittente (ex: 30 s de stimulation, puis 5 min de pause) à l'aide d'une électrode contrôlée par un stimulateur implanté en sous-cutané au niveau pectoral. Nous parlerons plus en détails de cette technique dans la recension des écrits. La SNV étant une technique récente, la plupart des études qui ont porté sur ce traitement en dépression et en épilepsie se sont, pour l'instant, limitées à vérifier que la SNV n'avait pas d'effets négatifs sur la cognition ou encore à observer ses effets aigus (Sackeim et al., 2001b). Aucune étude n'a encore décrit les changements cognitifs de façon longitudinale. De plus, le fonctionnement du nerf vague étant complexe, les mécanismes d'action de la SNV et ses effets physiologiques ne sont pas encore bien compris. Le but de cette étude est de mieux comprendre les effets cognitifs et physiologiques de la SNV.

1.2.1 Recension des écrits

1.2.1.1 Neurobiologie de la dépression

Dans les cinquante dernières années, de nombreuses théories ont été faites sur l'étiologie de la dépression suivant la discipline où la découverte a été faite (biochimie, génétique, psychologie, etc.). La difficulté, lorsqu'on résume la neurobiologie de la dépression, est de faire le lien entre ces différentes théories.

Au plan des systèmes des neuromodulateurs, la dépression serait liée à une diminution du taux des monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine) (Campbell, Marriott, Nahmias et MacQueen, 2004; Hirschfeld, 2000; Videbech et Ravnkilde, 2004). Cette hypothèse est soutenue par le fait que de nombreux antidépresseurs donnent lieu à une augmentation des niveaux extracellulaires des monoamines et améliorent les symptômes dépressifs.

Au plan du fonctionnement cérébral, on observe chez les personnes déprimées des anomalies des réseaux cérébraux reliant certaines régions du cortex frontal et de l'insula à des structures du système limbique (hippocampe, gyrus cingulaire, amygdale, hypothalamus, septum) et des noyaux gris centraux (Guo et al., 2014; Palazidou, 2012). En particulier, les études montrent qu'on pourrait observer une augmentation du métabolisme dans le cortex préfrontal ventromédian et orbitolatéral, l'amygdale, le thalamus médian gauche et le striatum ventral et une diminution du métabolisme dans le cortex préfrontal dorsolatéral, le noyau caudé et le cortex cingulaire antérieur (Baxter et al., 1989; Drevets et al., 1997; Videbech, 2000). En imagerie fonctionnelle, certaines structures telles que l'amygdale, le thalamus médian gauche, le cortex cingulaire postérieur, le cortex préfrontal ventrolatéral et l'insula antérieure montrent une augmentation anormale du flot sanguin cérébral régional chez les personnes déprimées, alors que l'activité métabolique d'autres structures

comme le cortex préfrontal dorsolatéral et le noyau caudé est diminuée (Drevets, 2000).

Les études volumétriques, chez l'humain rapportent une réduction du volume du cortex cingulaire antérieur, du cortex orbitofrontal et du cortex préfrontal (Koolschijn, van Haren, Lensvelt-Mulders, Hulshoff Pol et Kahn, 2009), de l'hippocampe (MacQueen et al., 2003; Sheline, Mittler et Mintun, 2002; Videbech et Ravnkilde, 2004) et parfois de l'amygdale (Campbell, Marriott, Nahmias et MacQueen, 2004; Frodl et al., 2008; van Eijndhoven et al., 2009).

Les symptômes principaux de la dépression sont associés à des dysfonctionnements des systèmes spécifiques du cerveau dans la recherche animale. Par exemple, l'irritabilité est associée à l'activité d'un axe constitué de l'hypothalamus ventromédian et de la substance grise périaqueducale (Siegel et Victoroff, 2009). La tristesse, probablement associée à un système complexe, incluant un système d'attachement reliant le mésencéphale au striatum (Young, Liu et Wang, 2008). L'anxiété est souvent associée à un système reliant l'amygdale, le septum, l'hypothalamus et les structures du mésencéphale. Cependant, il n'y a pas de données claires sur le dysfonctionnement de ces structures dans la dépression chez l'humain.

La dépression est également souvent associée à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) qui contrôle la sécrétion de cortisol. L'axe HHS est un système essentiel dans la réponse à un agent stressant, qui peut se présenter sous la forme d'un événement externe (ex : un accident) ou d'un événement interne (ex : une émotion, une infection, etc.). Cet axe se compose de différentes structures dont le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus qui joue le rôle d'intégrateur principal de l'information provenant de l'amygdale, de l'hippocampe et du cortex préfrontal. A la suite d'un stress, le noyau paraventriculaire va libérer de la corticolibérine, ce qui va enclencher une cascade de libération hormonale donnant

lieu à une augmentation du taux de cortisol. L'hippocampe et le cortex préfrontal ont des rôles d'inhibition de l'axe HHS. De plus, l'axe HHS possède des boucles de rétrocontrôle sur le noyau paraventriculaire afin de pouvoir normaliser le niveau de cortisol après la fin d'un stress et ramener un état d'homéostasie.

L'activation de l'axe HHS est liée aux différents symptômes cliniques de la dépression. En effet, la relâche de la corticolibérine par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus va inhiber plusieurs fonctions neurovégétatives, dont la faim et le sommeil (Gold et Chrousos, 2002; Steiger, 2002). Via ses connexions avec la substance grise périaqueducule, le noyau paraventriculaire peut moduler les réactions émotionnelles, dont l'anxiété et l'irritabilité (Berrino et al., 1996). De plus, la suractivation chronique de l'axe HHS occasionne une surexposition aux glucocorticoïdes. Les cellules granulaires de l'hippocampe sont très sensibles à cette neurotoxicité, ce qui peut engendrer une diminution de la production des facteurs de croissance (ex : BDNF), une atrophie des dendrites et la mort des cellules granulaires (Willner, Scheel-Krüger et Belzung, 2013). Les pertes fonctionnelles de l'hippocampe entraînent en retour une hyperactivité de l'axe HHS.

Généralement, l'apparition du premier épisode dépressif est lié à un événement extérieur indésirable ou à une accumulation d'agents stresseurs chroniques (ex: chômage, difficultés familiales) qui viennent se rajouter à une vulnérabilité génétique ou expérientielle (Heim, Newport, Mletzko, Miller et Nemeroff, 2008; Willner, Scheel-Krüger et Belzung, 2015). La suractivation de l'axe HHS est la réponse physiologique principale à des niveaux élevés de stress chronique. Un dérèglement de cet axe pourrait alors donner lieu à une vulnérabilité à développer un épisode dépressif, surtout si les stresseurs sont survenus pendant l'enfance (Anacker, O'Donnell et Meaney, 2014; Essex et al., 2011; Heim, Newport, Mletzko et Miller, 2008). On constate souvent un dérèglement de l'axe HHS chez les personnes souffrant de troubles de l'humeur, ce qui peut s'observer, entre autres, par de plus

hautes valeurs de base du cortisol (Knorr, Vinberg, Kessing et Wetterslev, 2010; Stetler et Miller, 2011; Swaab, Bao et Lucassen, 2005) ou par une perte de la suppression normale de l'axe HHS en présence d'un excès de cortisol (Carroll, Martin et Davies, 1968; Fawcett et Bunney, 1967).

Pour mesurer le dérèglement de l'axe HHS, on utilise le test de suppression à la dexaméthasone (DST). Seuls 25 à 50% des patients déprimés vont montrer un résultat anormal (une non-suppression du cortisol) à ce test (Dractu and Calil, 1989; Rush et al., 1996). Certaines études rapportent qu'un résultat anormal au DST pourrait prédire la réponse à un traitement pharmacologique, mais d'autres études montrent des résultats conflictuels (Georgotas et al., 1986; Hayes et Ettigi, 1983; Ising et al., 2007). Si la corrélation entre le niveau de stress et le déclenchement d'un épisode dépressif est forte au début de la maladie, elle diminue avec l'apparition chaque nouvel épisode. Chez une personne souffrant de dépression chronique, même un stress mineur peut donner lieu à une rechute dépressive (Dienes, Hammen, Henry, Cohen et Daley, 2006; Stroud, Davila et Moyer, 2008).

1.2.1.2 Troubles cognitifs associés à la dépression

En parallèle des troubles de l'humeur, on observe souvent la présence de troubles cognitifs chez les personnes souffrant de dépression. La diminution de l'aptitude à se concentrer et l'indécision, font partie des critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur (American Psychiatric Association, 2013). La dépression affecte la mémoire auditivo-verbale (apprentissage, rappel immédiat, rappel après délai, reconnaissance) et visuospatiale (Baune et al., 2010; Burt, Zembar et Niederehe, 1995; Lee, Hermens, Porter et Redoblado-Hodge, 2012; Talarowska, Zajackowska et Galecki, 2015; Travis et al., 2014), les fonctions exécutives (Cassens, Wolfe et Zola, 1990; Merriam, Thase, Haas, Keshavan et Sweeney, 1999), les habiletés visuelles et spatiales, ainsi que la vitesse psychomotrice (Douglas et Porter, 2009;

Mondal, Sharma, Das, Goswami et Gandhi, 2007; Sobin et Sackeim, 1997). Les méta-analyses comparant les troubles cognitifs dans les phases dépressives des troubles bipolaires et unipolaires suggèrent que les déficits sont similaires, si ce n'est que les patients atteints d'un trouble bipolaire pourraient avoir un peu plus de déficits exécutifs que les autres patients (Bearden et al., 2006; Borkowska et Rybakowski, 2001; Holmes, M.K. et al., 2008 ; Quraishi et Frangou, 2002; Sweeney, Kmiec et Kupfer, 2000; Xu et al., 2012).

La littérature sur les liens entre la sévérité des déficits cognitifs et la sévérité de la dépression est partagée (Majer et al., 2004; McDermott et Ebmeier, 2009; Reppermund, Ising, Lucae et Zihl, 2009; Snyder, 2013). La rémission des symptômes dépressifs est généralement accompagnée d'une amélioration des troubles cognitifs, en particulier des fonctions exécutives (Biringer et al., 2005; Reppermund, Ising, Lucae et Zihl, 2009; Roca et al., 2015a; Xu et al., 2012;). Cependant, des études montrent que certains symptômes cognitifs touchant l'attention et la mémoire persistent après la rémission des symptômes dépressifs, et ce même après l'arrêt de la médication (Airaksinen, Wahlin, Larsson et Forsell, 2006; Baune et al., 2010; Herrera-Guzman et al., 2009; Martínez-Arán et al., 2004; Reppermund, Ising, Lucae et Zihl, 2009). Certaines caractéristiques de la maladie, comme la présence de symptômes mélancoliques (manque de réactivité, ralentissement psychomoteur, agitation, perte de poids et culpabilité excessive), seraient associées à une plus longue persistance des troubles cognitifs résiduels après la rémission (Roca et al., 2015b). La persistance de certains troubles cognitifs après la phase de rémission de la dépression pourrait également être liée au fait que les différentes fonctions cognitives ne récupèrent pas toutes à la même vitesse. En effet, certaines études montrent que la mémoire s'améliorerait relativement rapidement après la rémission des symptômes dépressifs, avant les fonctions exécutives et l'attention (Biringer et al., 2007; Boeker et al., 2012; Douglas et Porter, 2009). Néanmoins, la mémoire épisodique pourrait prendre plusieurs mois, voire plusieurs années avant de retrouver un fonctionnement

normal (Boeker et al., 2012; Rock, Roiser, Riedel et Blackwell, 2014). Les déficits cognitifs persistants après la rémission des symptômes dépressifs pourraient faire partie du phénotype de la dépression (Hasselbalch, Knorr et Kessing, 2011). Même si la persistance dans le temps des difficultés cognitives semble principalement liée à la présence de symptômes dépressifs résiduels, certaines atteintes cérébrales pourraient également s'accumuler au fur et à mesure de la chronicité de la maladie (Basso et Bornstein, 1999; Hasselbalch, Knorr, Hasselbalch, Gade et Kessing, 2013; Roca et al., 2015a). Les symptômes résiduels, tels que troubles de la concentration, fatigue, ou encore insomnie sont très fréquents chez les personnes en rémission d'un épisode dépressif. En effet, selon Nierenberg et al., (2010), jusqu'à 70% des sujets en rémission pourraient encore souffrir d'un minimum d'un symptôme résiduel. De plus, la présence de plusieurs symptômes résiduels serait associée à de hauts taux de rechute (Nierenberg et al., 2010).

Les travaux de Glahn (2004) et de Christensen (2006) montrent que les troubles cognitifs liés à la dépression pourraient être des marqueurs de vulnérabilité génétique, préexistant à l'apparition des symptômes dépressifs. En effet, on retrouve des déficits cognitifs au plan de l'attention, des fonctions exécutives, de la mémoire et du langage chez les parents proches de personnes souffrant de dépression (Christensen, Kyvik et Kessing, 2006; Glahn, Bearden, Niendam et Escamilla, 2004). Les troubles cognitifs pourraient donc être considérés comme un endophénotype de la dépression plutôt qu'un symptôme. Finalement, certaines études montrent que le profil cognitif des patients souffrant de dépression pourrait aider à prédire la réponse au traitement antidépresseur (Dunkin et al., 2000 ; Gorlyn et al., 2008 ; Kampf-Sherf et al., 2004 Taylor et al., 2006). Pour l'instant, les données demeurent conflictuelles quant à savoir si la présence de troubles cognitifs est en soi un marqueur de réponse au traitement (Gorlyn et al., 2008 ; Kampf-Sherf et al., 2004).

1.2.1.3 Stimulation du nerf vague

La SNV est un traitement à long terme (souvent à vie). La stimulation est produite par un générateur (modèle Cyberonics 102, Cyberonics Inc., Houston, TX) implantable installé dans l'espace sous-claviculaire gauche, relié par un fil à un dipôle électrique enroulé autour du nerf vague à l'intérieur de l'enveloppe carotidienne. Le générateur délivre des signaux électriques pulsatifs intermittents à basse fréquence (voir Fig. 1) (George et Aston-Jones, 2010; Nemeroff et al., 2006). Ce dispositif permet une stimulation intermittente du nerf vague (généralement 30 s de stimulation toutes les 5 min). Les paramètres de stimulation employés sont similaires en épilepsie et en dépression (durée d'impulsion: 250-500- μ s, fréquence: 20-hz, courant: 0.25-2.25 mA). Un appareil de télémétrie permet d'ajuster les paramètres de stimulation (fréquence, intensité, temps « marche » et « arrêt », ainsi que l'amplitude) à travers la peau (George et al., 2004). Certaines recommandations d'utilisation ont été émises par Groves et Brown (2005), ainsi que par Heck et al., (2002). Ceux-ci conseillent d'initier la stimulation au courant de 0.25 mA et d'augmenter de façon graduelle par ajout de 0.25 mA, suivant la tolérance du patient (douleur à la gorge ou toux). Au cours de semaines suivant la mise en marche du stimulateur, l'intensité du courant peut être augmentée et fixée aux paramètres confortables les plus élevés.

Fig. 1 Stimulation du nerf vague (Source: Cyberonics.com)



L'intérêt de la SNV pour le traitement de la dépression vient des études en épilepsie dans lesquelles une amélioration significative de l'humeur avait été démontrée (Ben-Menachem et al., 1994; Elger, Hoppe, Falkai, Rush et Elger, 2000; Handforth et al.,

1998; Harden et al., 2000; Morris et Mueller, 1999; Uthman, 2000). En effet, les troubles de l'humeur sont communs en épilepsie. La présence de symptômes dépressifs chez les patients épileptiques peut résulter de différents facteurs, incluant la sévérité de l'épilepsie, certains paramètres psychosociaux comme la qualité de vie, mais également de mécanismes biologiques (Elger, Hoppe, Falkai, Rush et Elger, 2000). Harden et ses collègues ont observé une amélioration de l'humeur significative chez des patients épileptiques traités par SNV et souffrant de troubles modérés de l'humeur (Harden et al., 2000). De plus, l'amélioration de l'humeur chez ces patients n'était pas corrélée à la réduction de la fréquence des crises d'épilepsie. Après avoir été testée sur une population de patients souffrant uniquement de dépression (Essai ouvert D-01), la SNV a été approuvée en 2001 par Santé Canada comme traitement adjuvant de la dépression réfractaire (Rush et al., 2000). La SNV comme traitement de la dépression est réservée aux personnes âgées de 18 ans et plus qui ont souffert au moins d'un épisode de dépression majeure et qui n'ont pas répondu adéquatement à un minimum de quatre essais avec des antidépresseurs de classes différentes.

1.2.1.3.1 Bases anatomiques

Le nerf vague est un nerf mixte possédant de nombreuses afférences et efférences somatiques et motrices. Ses efférences motrices sont impliquées dans la régulation volontaire des muscles du pharynx et du larynx, et dans la régulation parasympathique de l'œsophage, du cœur, de l'aorte et d'un grand nombre d'organes gastro-intestinaux (Daban, Martínez-Arán, Cruz et Vieta, 2008; Foley et DuBois, 1937; George et al., 2004; Schmidt, Schachter et éditeurs, 2001). Néanmoins, la grande majorité des signaux véhiculés par le nerf vague sont des afférences somatiques, en provenance de la tête, du cou et des organes viscéraux (Foley et Dubois, 1937).

Les corps cellulaires des afférences sensorielles du nerf vague résident dans le ganglion inférieur du nerf vague et relaient l'information vers le noyau du tractus solitaire (NTS), la station de relais principale des informations viscérales dans le tronc cérébral (George et al., 2004). Le NTS projette ensuite l'information sensorielle via au moins deux voies anatomiques: une voie directe et une voie indirecte. La voie noradrénergique directe part du NTS pour se rendre directement à l'amygdale, à l'hypothalamus, au noyau du raphé dorsal, au thalamus, ainsi qu'au système cholinergique du prosencéphale basal et au cortex cérébral (Ter Horst, de Boer, Luiten et van Willigen, 1989). La voie indirecte, quant à elle, passe par une activation du noyau paragigantocellulaire et du noyau prépositus de l'hypoglosse, qui à leur tour, activent le noyau parabrachial et le locus coeruleus (LC). Ceux-ci projettent ensuite vers le système cholinergique du prosencéphale basal, ainsi que vers l'amygdale, l'hippocampe, le thalamus, l'hypothalamus, le septum et le cortex cérébral (Berridge et Waterhouse, 2003). Le noyau parabrachial projette également vers le noyau du raphé dorsal, le raphé central supérieur, les noyaux thalamiques intralaminaires et ventromédians basaux, l'hypothalamus, ainsi que vers la partie cholinergique du noyau Edinger-Westphal (EW), noyau important dans le contrôle parasympathique pupillaire (Akert, Glicksman, Lang, Grob et Huber, 1980; Berridge and Waterhouse, 2003; Breen, Burde et Loewy, 1983; Bremner, 2009; Kozicz et al., 2011).

La SNV chronique produit peu d'effets secondaires. Les plus fréquents sont des effets laryngo-pharyngés comme une voix rauque ou un serrement de la gorge et parfois des sensations faciales (ex : douleurs ou paresthésies) dus à la présence d'efférences innervant les cordes vocales ainsi que les muscles du larynx et du pharynx (Schmidt, Schachter et éditeurs, 2000). Ont aussi été rapporté des baisses de flux respiratoire (dyspnées) pendant le sommeil, ainsi que des effets gastro-intestinaux (dyspepsie, nausées) (Handforth et al., 1998; Marzec, Edwards, Sagher, Fromes et Malow, 2003). Très rarement, on peut observer une bradycardie ou de l'asystolie, des effets

cardiaques qui sont réversibles (Tatum, et al., 1999). L'innervation vagale du cœur est asymétrique et le risque de bradycardie peut être minimisé en installant les électrodes sur le nerf vague gauche (Ardell et Randall, 1986).

1.2.1.3.2 Mécanismes potentiels de la SNV

Les mécanismes par lesquels la SNV produit des effets antidépresseurs sont encore mal compris. Une accumulation croissante de preuves suggère que les effets antidépresseurs de la SNV résulteraient principalement de la modulation des voies ascendantes monoaminergiques du cerveau (Krahl, 2012). En effet, des lésions au niveau des noyaux sérotoninergiques et noradrénergiques affectent les propriétés antidépresseurs et anxiolytiques de la SNV (Furmaga, Shah et Frazer, 2011; Grimonprez et al., 2015). Selon l'hypothèse monoaminergique de la dépression, on observe de plus faibles concentrations de monoamines chez les personnes souffrant de dépression (Palazidou, 2012). Le fonctionnement de base de la plupart des antidépresseurs repose généralement sur l'augmentation de la concentration des monoamines, soit via l'inhibition de la recapture de celles-ci, soit le blocage de autorécepteurs présynaptiques inhibiteurs, ou encore par l'inhibition des monoamines oxydases qui dégradent les monoamines (Grimonprez et al., 2015).

Chez le rat, la SNV chronique donne lieu à une augmentation des taux extracellulaires de noradrénaline dans le cortex préfrontal et dans le noyau accumbens (Manta, Dong, Debonnel et Blier, 2009; Manta, El Mansari, Debonnel et Blier, 2013; Roosevelt, Smith, Clough, Jensen et Browning, 2006). Grâce aux connexions du nerf vague avec certaines structures-relais tels que le NTS, la SNV a la possibilité de moduler des structures du système limbique et le cortex frontal, qui sont impliqués dans la dépression (George et al., 2004; Palazidou, 2012). La SNV augmente de façon notable l'activité noradrénergique et sérotoninergique dans le LC, le raphé dorsal, l'amygdale basolatérale, l'hippocampe et le cortex cérébral (Dorr et Debonnel, 2006;

Roosevelt, Smith, Clough, Jensen et Browning, 2006). Parallèlement, la SNV diminue l'excitabilité corticale, en inhibant les projections du noyau basal de l'amygdale vers les neurones du cortex préfrontal médian (Lyubashina et Pantelev, 2009).

La SNV montre certains points en commun avec les antidépresseurs classiques, mais également des différences importantes. En effet, tout comme la sertraline (ISRS) et la désipramine (tricyclique), la SNV donne lieu à une activation du noyau solitaire, du noyau parabrachial, du locus coeruleus et du noyau dorsal du Raphé, mais ces activations cérébrales semblent persister dans le temps avec la SNV chronique, ce qui n'est pas le cas avec la sertraline ou la désipramine, (Furmaga, Sadhu et Frazer, 2012). De plus, la SNV augmente la fréquence de décharge des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques, ce qui n'est pas le cas des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (Piñeyro et Blier, 1999; Manta, Dong, Debonnel et Blier, 2009). Finalement, l'augmentation de la fréquence de décharge des neurones noradrénergiques tend à se produire très rapidement après le début de la SNV (de l'ordre de 1 h à 3 jours après le début de la stimulation), tandis que l'augmentation de décharge des neurones sérotoninergiques prendrait environ 14 jours (Dorr et Debonnel, 2006). La SNV donne également lieu à une augmentation de l'expression du facteur neurotrophique BDNF dans l'hippocampe et le cortex cérébral (Follesa et al., 2007), ce qui pourrait jouer un rôle important dans l'efficacité de la SNV. En effet, l'absence de neurogenèse hippocampique est un frein aux effets comportementaux des antidépresseurs (Santarelli et al., 2003).

Sur le plan de l'activation cérébrale, une étude de tomographie par émission de positrons (TEP) a montré que la SNV chez des patients épileptiques provoque des augmentations du flux sanguin dans le gyrus post central droit et de façon bilatérale, dans l'hypothalamus, le thalamus, le cortex insulaire et l'hémisphère cérébelleux

inférieur, ainsi qu'une diminution bilatérale du flux sanguin dans certaines régions du système limbique telles que l'hippocampe, l'amygdale, et les gyrus cingulaires postérieurs (Henry et al., 1998; Vonck et al., 2000). Chez les patients déprimés, Kosel et ses collègues (2011) ont montré qu'après 10 semaines de SNV, on observait une augmentation du flux sanguin au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral gauche, ainsi qu'une diminution de l'activation au niveau du gyrus cingulaire postérieur droit, du gyrus lingual et de l'insula gauche. Une autre étude (Conway et al., 2006) de TEP chez les patients déprimés a montré après 10 semaines de SNV, une augmentation de l'activité métabolique de façon bilatérale dans le gyrus orbitofrontal et le gyrus cingulaire antérieur, ainsi que dans le cortex frontal supérieur droit et médian. Ils ont également observés des diminutions du métabolisme dans le cortex temporal de façon bilatéral et l'aire pariétale droite. Une étude de tomographie à émission de photon (SPECT) a montré des effets à long terme de la SNV dont des diminutions du débit sanguin cérébral régional dans l'amygdale, l'hippocampe gauche, le cortex cingulaire subgénual gauche, le cingulum antérieur ventral, le thalamus et le tronc cérébral, ainsi qu'une augmentation du débit sanguin cérébral régional dans le gyrus frontal médian. Ces changements sont similaires à ceux observés avec l'administration d'ISRS lors de la normalisation de l'hyperactivité de certaines structures limbiques (Zobel et al., 2005). Néanmoins, il existe de nombreux facteurs confondants dans la littérature de l'imagerie fonctionnelle en SNV. Parmi ces facteurs on retrouve le fait que les groupes de participants sont souvent petits, que différentes techniques d'imagerie fonctionnelle et de comparaison d'activation métabolique sont utilisées et finalement que certaines études sont faites en aigu, juste après la mise en marche initiale du stimulateur et que d'autres sont faites avec la SVN chronique (Chae et al., 2003).

L'impact de la SNV sur les fonctions cognitives est aussi peu documenté. On sait que le nerf vague est connecté à certaines structures du tronc cérébral, tel que le NTS, le LC et les noyaux du Raphé, qui eux-mêmes projettent aux structures impliquées dans

l'attention et la mémoire (hippocampe, amygdale, cortex préfrontal). Des études ont démontré que la SNV donnait lieu à une augmentation du taux de noradrénaline dans l'hippocampe, dans le cortex préfrontal et dans l'amygdale basolatérale, et de dopamine dans le cortex préfrontal et le noyau accumbens, normalisant le fonctionnement des circuits reliant ces structures (Follesa et al., 2007; Hassert, Miyashita et Williams, 2004; Manta, El Mansari, Debonnel et Blier, 2013; Roosevelt, Smith, Clough, Jensen et Browning, 2006). La SNV aurait également un effet facilitateur sur la potentialisation à long terme dans le gyrus denté de l'hippocampe (Zuo, Smith et Jensen, 2007).

De plus, via ses connexions anatomiques avec le LC, la SNV peut avoir une influence directe sur les projections noradrénergiques qui sont impliquées dans de nombreuses fonctions cognitives, mais aussi dans l'état d'éveil et la vigilance (Aston-Jones, Chiang, Alexinsky, 1991; Chamberlain et Robbins, 2013). En effet, le LC est connecté à de nombreuses structures impliquées dans l'état d'éveil, telles que le néocortex, le prosencéphale basal, ainsi que plusieurs noyaux hypothalamiques dont l'aire préoptique ventrolatérale, les noyaux paraventriculaires, les noyaux tubéromamillaires et les noyaux intralaminaires (Jones et Moore, 1977; Samuels et Szabadi, 2008a). Par conséquent, les améliorations cognitives observées chez les patients traités par SNV pourraient être également en lien avec une amélioration de la vigilance et de l'attention due à la stimulation du système activateur ascendant.

1.2.1.3.3 SNV et dépression

La majorité des études réalisées avec la SNV chez l'humain sont des études ouvertes en raison des effets secondaires de la stimulation. En effet, la SNV induit une raucité de la voix, ainsi que des sensations légères de pression à la gorge lorsque l'appareil est en marche (ex : 30 s toutes les 5 min) (Ben-Menachem, 2001). Cet effet secondaire est utilisé lors de la programmation des paramètres de stimulation et

permet de trouver la dose thérapeutique, mais par conséquent, il limite également la possibilité de conduire une étude à double insu.

La première étude portant sur la SNV en dépression, réalisée de façon ouverte et non randomisée chez des patients unipolaires ou bipolaires en phase dépressive, a montré un taux de réponse de 40% et un taux de rémission de 17% (Rush et al., 2000). En moyenne, les différentes études en SNV montrent des taux de réponse d'environ 30 à 45%, une « réponse » correspondant à une amélioration de 50% ou plus sur une échelle de symptomatologie dépressive (Marangell et al., 2002; Nahas et al., 2005; Sackeim et al., 2001c). La seule étude randomisée et à double insu en SNV a été réalisée par Rush et ses collègues (2005a). Cette étude sur 10 semaines a montré des taux de réponse de 15%, bien plus bas que les autres études réalisées, ce qui a mis en doute les résultats à court terme de la SNV et soulevé l'hypothèse d'un effet placebo. Le courant moyen de leur étude était de 0.67 mA (SD = 0.33). D'autres études ouvertes à plus long terme ont montré, quant à elles, des taux de réponses similaires à ceux des premières études ouvertes à court terme (George et al., 2004; Nahas et al., 2005; Nierenberg, Alpert, Gardner-Schuster, Seay et Mischoulon, 2008). Finalement, à la demande de la FDA, Cyberonics a réalisé l'étude D-04. Cette étude longitudinale d'une centaine de patients souffrant de dépression réfractaire, a comparé l'évolution de la maladie d'un groupe de patients recevant par SNV et un traitement antidépresseur habituel, avec celle d'un groupe de patient recevant uniquement avec traitement antidépresseur habituel. Les résultats de cette étude ont montré que 13% des participants à cette étude comparative ont montré une amélioration significative de leur humeur pendant leur traitement habituel et que 96% d'entre eux ont rechuté avant un an (George et al., 2005). Par conséquent, si on compare ces résultats avec ceux obtenus en SNV qui montre des taux de réponse de 30-45% soutenus sur 2 ans au minimum, on peut voir que les taux de réponse de la SNV constitueraient une réponse placebo inhabituelle.

1.2.1.3.4 SNV et cognition

Les effets cognitifs de la SNV ont été étudiés principalement en épilepsie et ont rapporté des résultats relativement mitigés (Vonck et al., 2014). En effet, certaines études ont montré des améliorations de l'attention, de la mémoire, des fonctions exécutive et de la vitesse psychomotrice, alors que d'autres n'ont trouvé aucune amélioration cognitive.

Clark et ses collègues ont testé la modulation de la mémoire par la SNV (Clark, Krahel, Smith et Jensen, 1995). Ils ont observé que dans une tâche d'inhibition-évitement chez le rat, une stimulation électrique brève du nerf vague à une intensité modérée (0.4 mA) donnée immédiatement après un entraînement à une tâche, améliorait la rétention de l'information (Clark, Krahel, Smith et Jensen, 1995). Ils ont également observé que ces effets sur la mémoire n'étaient pas observables à des courants plus faibles (0.25 mA) ou plus élevés (0.75-1.50 mA), ce qui peut se comparer à la courbe dose-réponse normalement observée avec d'autres agents stimulateurs de la mémoire (Boon, Moors, De Herdt, et Vonck, 2006; Clark et al., 1998; Clark, Naritoku, Smith, Browning et Jensen, 1999). Les paramètres de stimulation donnant lieu à des améliorations de la mémoire semblent également engendrer une augmentation significative des taux de noradrénaline dans l'amygdale basolatérale (Hassert, Miyashita et Williams, 2004). Clark et son équipe (1998) ont répété leur étude en inactivant les fibres descendantes du nerf vague par injection de lidocaïne. Ils ont découvert que la potentialisation de la mémoire avait lieu malgré l'inactivation des fibres descendantes. Par conséquent, l'amélioration de la rétention découlerait de l'activation cérébrale afférente via le nerf vague (Clark et al., 1998).

L'équipe de Clark a été la première à étudier les effets de la SNV sur la mémoire chez l'humain. Leur étude à double insu chez des patients épileptiques a montré qu'une stimulation aiguë du nerf vague de 0.5 mA, administrée après un apprentissage

verbal, facilitait la reconnaissance du matériel présenté (Clark et al., 1999). Cette facilitation n'a pas été observée à plus haute intensité, ni quand la stimulation précédait l'apprentissage. Clark et son équipe ont émis l'hypothèse que la SNV en aigu modulerait la mémoire de la même façon qu'une excitation émotionnelle ou encore que l'activation noradrénergique de l'amygdale pendant un apprentissage (Cahill et McGaugh, 1996; Hassert, Miyashita et Williams, 2004; McGaugh et Roozendaal, 2002).

Une autre étude a montré une légère amélioration de la rétention de la mémoire verbale en comparant des patients épileptiques ayant reçu de la SNV dans des conditions de stimulation active et de stimulation factice (Ghacibeh, Shenker, Shenal, Uthman et Heilman, 2006). Dans leurs résultats, Ghacibeh et ses collègues (2006) mentionnent que sur dix patients, deux ont été capables de discriminer s'ils recevaient ou non une stimulation. Un examen des données révèle que la majorité des patients montraient une bonne rétention de l'information même sans stimulation et que l'amélioration mnésique était surtout observée chez les patients ayant des performances faibles en reconnaissance sans la stimulation. Ces résultats pourraient s'expliquer par un phénomène statistique appelé « retour à la moyenne ». Ce phénomène représente la tendance pour des variables dont le score fluctue, de converger vers la moyenne avec le temps ou avec des mesures répétées.

Dans une étude ouverte, l'équipe de Sackeim a observé des améliorations cognitives significatives chez les patients souffrant de dépression, après dix semaines de SNV (Sackeim et al., 2001b). Par rapport à leur performance de base, les patients ont montré des améliorations sur la motricité, les fonctions psychomotrices (test de substitution de symboles par des chiffres, traçage de piste simple) et les fonctions exécutives (fluence verbale, raisonnement logique, mémoire de travail, inhibition de réponse). Cependant, aucune amélioration n'a été observée sur la mémoire et l'apprentissage. Ces résultats rejoignent ceux observés dans les études

neuropsychologiques de rémission de la dépression où on voit souvent une amélioration des fonctions psychomotrices, de l'attention et des fonctions exécutives. Pour certaines mesures comme la vitesse psychomotrice (test de substitution de symboles par des chiffres, tâche go/no-go) et la reconnaissance en mémoire visuelle, l'amélioration cognitive était significativement corrélée à l'amélioration des symptômes dépressifs (Sackeim et al., 2001b).

Par ailleurs, plusieurs études n'ont détecté aucun effet à court et à long terme de la SNV sur la cognition en épilepsie. En effet, Clarke et son équipe ont démontré que la SNV sur une période de 28 mois n'avait pas d'effet sur la vitesse motrice de patients épileptiques, que ce soit sur des tâches simples ou complexes de temps de réaction, même si le nombre d'erreurs commises semblait s'améliorer (Clarke, Upton, Griffin, Fitzpatrick et DeNardis, 1997). Néanmoins, selon les auteurs, la persistance des déficits psychomoteurs (temps de réaction) observés chez les sujets épileptiques peut être en partie imputable à l'effet à long-terme des anticonvulsivants et/ou à l'histoire naturelle des crises d'épilepsie. Les lésions cérébrales importantes causées par l'épilepsie contribuent également au fait que l'on observe peu d'améliorations cognitives lors du traitement par SNV (Wong et Guo, 2013; Hoppe, Elger et Helmstaedter, 2007; Sankar et Rho, 2007). Une autre étude a mesuré l'effet à 6 mois de la SNV chez des patients épileptiques grâce à une batterie neuropsychologique de tests d'attention, de fonctions exécutives, de vitesse motrice, de mémoire à court terme, d'apprentissage et de mémoire et n'a observé aucun effet significatif de la SNV sur la cognition (Hoppe, Helmstaedter, Scherrmann et Elger, 2001). Les auteurs indiquent cependant que pour des raisons de temps, tous les sujets n'ont pas pu compléter la totalité des tâches lors des évaluations. On peut en déduire que le contexte de passation des tâches cognitives dans cette étude n'était pas optimal, ce qui a pu avoir une influence sur les résultats. Une étude multicentrique de Dodrill et Morris (2001) sur des patients épileptiques n'a également démontré aucun effet

cognitif de la SNV. Cependant, les tests utilisés dans cette étude se limitaient à des tests d'attention et de vitesse psychomotrice.

Certains effets délétères ont aussi été observés lors de la SNV à haute intensité et en aigu. Dans une étude ouverte, Helmstaedter et son équipe ont observé que chez des patients épileptiques, une stimulation de >1 mA pendant 4.5 min amenait une détérioration temporaire de la mémoire visuelle (Helmstaedter, Hoppe et Elger, 2001). Finalement, une étude à double insu chez des patients épileptiques a rapporté que la SNV pouvait perturber la flexibilité mentale et la créativité (Ghacibeh, Shenker, Shenal, Uthman et Heilman, 2006).

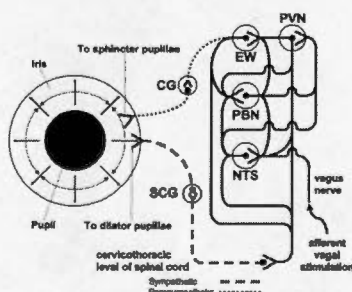
La variabilité dans les effets cognitifs de la SNV a surtout été rapportée en épilepsie et peut être liée à de nombreux facteurs dont: la physiopathologie de la maladie, le type d'épilepsie, la localisation du foyer épileptique, le nombre d'années depuis le début des crises d'épilepsie, la performance cognitive pré-stimulation ou encore le type de tâches cognitives utilisées. Ces facteurs intrinsèques à l'épilepsie limitent la comparaison possible avec les déficits observés en dépression et possiblement la modulation des fonctions cognitives par la SNV. Cette variabilité au plan de la modulation des fonctions cognitives suggère qu'il faudrait explorer plus systématiquement les facteurs affectant les changements cognitifs liés à la SNV.

1.2.1.4 Le contrôle pupillaire

La pupille est un orifice situé au centre de l'iris contrôlé par des muscles permettant de réguler la quantité de lumière pénétrant dans l'œil. La taille normale de la pupille chez un homme adulte varie entre 2 et 4 mm lors d'une exposition à une lumière vive et entre 4 et 8 mm dans la pénombre. La circonférence de la pupille est contrôlée par l'activité antagoniste de deux muscles: le sphincter circonférentiel qui se trouve dans le pourtour de l'iris, innervé de façon parasympathique et le dilatateur de l'iris,

innervé de façon sympathique, qui s'étend entre le centre de l'iris et le bord du sphincter (Spector, 1990). Le contrôle sympathique de la pupille s'effectue par les fibres préganglionnaires qui projettent de la moelle épinière au ganglion cervical supérieur. Le contrôle parasympathique de la pupille, quant à lui, s'effectue par les fibres préganglionnaires projetant du noyau EW au ganglion ciliaire. Le ganglion ciliaire contient des neurones postganglionnaires innervant des muscles lisses du sphincter pupillaire, permettant la contraction de la pupille (voir Figure 2) (Akert, Glicksman, Lang, Grob et Huber, 1980; Breen, Burde et Loewy, 1983; Bianca et Komisaruk 2007).

Figure 2. Voies impliquées dans la dilatation pupillaire en réponse à une stimulation vagale afférente (Bianca et Komisaruk, 2007).



CG = ganglion ciliaire; EW = noyau Edinger-Westphal; NTS = noyau du tractus solitaire; PBN = noyau parabrachial; PVN = noyau paraventriculaire de l'hypothalamus; SCG = ganglion cervical supérieur.

Le réflexe pupillaire à la lumière consiste en la constriction de la pupille en réponse à un stimulus lumineux atteignant la rétine. Ce réflexe est sous le contrôle des cellules rétinienne ganglionnaires projetant vers le noyau olivaire prétectal et de là vers le noyau EW adjacent au noyau oculomoteur (Kandel, Schwartz et Jessell, 2000; Klooster, Vrensen, Müller et van der Want, 1995). Le noyau EW est fortement influencé par l'activité du LC qui est une des cibles majeures du NTS. De plus, la substance périaqueducale pourrait avoir une fonction d'intégration du contrôle

sympathique et parasympathique du réflexe pupillaire à la lumière car l'information sur la lumière est également transférée via le noyau olivaire prétectal, la substance grise périaqueducale et la moelle épinière au ganglion cervical supérieur sympathique (Klooster et Vrensen, 1998).

1.2.1.4.1 Les mesures de réactivité pupillaire

L'utilisation de la pupillométrie comme mesure de l'activité du système nerveux autonome est très répandue. En effet, la pupillométrie est une technique facile à utiliser, non-invasive et très sensible à la modulation du système nerveux autonome (Bremner, 2009). En pupillométrie, les mesures les plus utilisées sont: le diamètre pupillaire de repos, la latence du début de constriction, la latence du pic de constriction, l'amplitude de constriction, la vitesse maximale de constriction et l'accélération maximale de constriction (Bitsios, Szabadi et Bradshaw, 1999; Ellis, 1981; Fotiou, Fountoulakis, Goulas, Alexopoulos et Palikaras, 2000; Loewenfeld et Lowenstein, 1993). Le diamètre de repos de la pupille, ainsi que sa réactivité pendant le réflexe à la lumière reflètent la participation en différentes proportions du système nerveux sympathique et parasympathique. En effet, le diamètre pupillaire de repos représente un équilibre entre l'activation du système nerveux sympathique et parasympathique, tandis que les différentes phases du réflexe à la lumière représentent un débalancement de cet équilibre (Loewenfeld et Lowenstein, 1993).

On considère généralement que le réflexe pupillaire à la lumière est un réflexe parasympathique, cependant il est possible de décomposer ce réflexe afin de faire ressortir la participation unique du système nerveux sympathique et du système nerveux parasympathique (Yamaji, Hirata et Usui, 2000). La latence du début de constriction, la latence du pic de constriction, l'amplitude de constriction, la vitesse maximale de constriction et l'accélération maximale de constriction, seraient des mesures sensibles à l'activité parasympathique. D'autres mesures, comme le temps

nécessaire pour récupérer 75% de l'amplitude, ainsi que l'amplitude de récupération (mm), sont des mesures sensibles à l'activité sympathique, puisqu'elles ont lieu à la fin du réflexe pupillaire à la lumière (Yamaji et al, 2000 ; Yamaji, Hirata et Usui, 2001).

1.2.1.4.2 Études physiologiques en SNV

Les études qui ont portés sur les effets de la SNV sur le système nerveux autonome ne sont pas très nombreuses. Parmi ces études, un seul groupe de chercheurs a étudié la réactivité pupillaire et la SNV. Dans un premier temps, Bianca et ses collègues (1994) cherchaient à vérifier si la dilatation pupillaire causée par la stimulation du système reproducteur des rats, était transmise vers le cerveau par le nerf vague ou par une autre voie. En effet, la stimulation vagino-cervicale, comme reproduction de l'excitation sexuelle, augmente le diamètre de la pupille chez les rats (Szechtman, Adler et Komisaruk, 1985). Bianca et ses collègues ont alors démontré qu'une section de la moelle épinière n'avait pas d'effet sur la dilatation de la pupille provoquée par cette stimulation, par contre la vagotomie supprimait complètement la dilatation pupillaire (Bianca et al, 1994 ; Bianca et Komisaruk, 2007). Leurs résultats ont également révélé que la dilatation pupillaire due à la SNV était produite via une inhibition parasympathique du noyau oculomoteur. En effet, même après une résection du ganglion cervical supérieur, qui est responsable de l'activation sympathique dans le diamètre de la pupille, la dilatation pupillaire due à la SNV avait toujours lieu (Bianca et Komisaruk, 2007).

1.2.1.5 La réponse placebo

1.2.1.5.1 La réponse placebo en dépression

La réponse placebo représente un phénomène psychologique où une personne perçoit une amélioration des symptômes de sa condition médicale après avoir reçu un traitement et sans pour autant que cette amélioration ne vienne du traitement en lui-même. La réponse placebo a souvent été rapportée dans les études sur les patients souffrant de dépression et pourrait être responsable de 40 à 80% de la réponse clinique aux traitements antidépresseurs (Kirsch et al., 2008; Stolk, Ten Berg, Hemels, and Einarson, 2003). En effet, chez les sujets déprimés, le placebo peut donner lieu à des changements électroencéphalographiques dans le cortex préfrontal droit qui sont différents des changements électroencéphalographiques observés chez les répondeurs au traitement (Leuchter, Cook, Witte, Morgan et Abrams, 2002). Des différences de fonctionnement cérébral pourraient même permettre d'identifier les personnes susceptibles d'avoir une réponse placebo importante. En effet, les participants répondant au placebo montrent, en pré-traitement, une activation fronto-centrale plus faible et moins de ralentissement psychomoteur que les répondeurs et les non-répondeurs au traitement (Leuchter, Morgan, Cook, Dunkin, Abrams et Witte, 2004). Lorsqu'il y a réponse au placebo, on peut également observer des modifications fonctionnelles cérébrales, dont une augmentation du métabolisme dans le cortex préfrontal, cingulaire antérieur et postérieur, ainsi que le cortex pariétal et l'insula postérieure et une diminution du métabolisme dans le cortex cingulaire subgénual, parahippocampique et thalamique (Mayberg et al., 2002). Ces changements cérébraux régionaux recoupent ceux que l'on observe lors d'un traitement par ISRS.

Si l'effet thérapeutique des antidépresseurs est important, celui de la réponse à un placebo l'est presque autant. Certains auteurs considèrent même que l'effet des antidépresseurs dans la dépression majeure légère à modérée pourrait être

principalement un effet placebo (Fournier et al., 2010; Kirsch et al., 2014). En dépression réfractaire, par contre, la réponse placebo serait moins importante (Kirsch, 2014). La réponse à un antidépresseur pourrait même être prédite par la réponse à un placebo (Quitkin et al., 1998). Hunter et ses collègues (2006) ont démontré que les sujets qui répondaient au placebo pendant la initiale phase placebo d'un traitement randomisé, montraient des modifications préfrontales en EEG et par la suite répondaient mieux au traitement antidépresseur que les autres participants. La réponse au placebo semble également importante dans d'autres pathologies, dont les troubles anxieux, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer et la douleur (Benedetti et al., 2006; Colloca et Grillon, 2014; Meyer et al., 2015; Zaccara, Giovanelli et Schmidt, 2015). La réponse placebo fait partie intégrante de la réponse antidépressive et les études qui éliminent les répondeurs au placebo perdent des sujets qui pourraient également être répondeurs au traitement.

1.2.1.5.2 La réponse placebo en cognition

Si la réponse placebo est un effet important dans le traitement de la dépression, l'effet de la perception subjective de l'efficacité d'un traitement sur les performances cognitives a été peu étudié. Les performances cognitives sont influençables par différents facteurs tels que les stéréotypes et les rôles sociaux (Schmader, Johns et Forbes, 2008; Steele et Aronson, 1995). En lien avec l'amélioration des performances cognitives, la perception subjective de la prise de méthylphénidate, un stimulant intellectuel, donne lieu à des augmentations du métabolisme dans les structures liées à la récompense et à la réactivité émotionnelle (Volkow et al., 2006). Néanmoins l'état subjectif pourrait être plus sensible à l'effet potentiel d'un traitement que les performances cognitives en tant que telles (Looby et Earleywine, 2011; Schwarz et Büchel, 2015).

CHAPITRE II

CONTEXTE EXPÉRIMENTAL

2.1 Hypothèses de recherche

2.1.1 Étude 1

2.1.1.1 Améliorations cognitives

L'effet de la SNV sur les fonctions cognitives n'est pas encore bien démontré. En effet, si plusieurs études ont été menées sur les effets cognitifs de la SNV en épilepsie, leurs résultats semblent mitigés (Boon, Moors, De Herdt et Vonck, 2006; Cahill et McGaugh, 1996; Clark, Krah, Smith et Jensen, 1995; Clark et al, 1998, Ghacibeh, Shenker, Shenal, Uthman et Heilman, 2006; Hassert, Miyashita et Williams, 2004). Une seule étude s'est intéressée aux effets cognitifs de la SNV en dépression (Sackeim et al., 2001b). Les résultats de cette étude montrent que chez les patients souffrant de dépression réfractaire et implantés avec une SNV, on peut voir des améliorations cognitives au plan de la vitesse psychomotrice, du langage (fluence verbale) et des fonctions exécutives. Sackeim et ses collègues (2001b) mentionnent que certains domaines cognitifs touchés en dépression, comme la mémoire, ne s'amélioreraient pas avec la SNV. Pourtant, des améliorations de la mémoire avaient été observées dans d'autres études SNV, chez les animaux et chez les patients épileptiques (Clark, Krah, Smith et Jensen, 1995; Clark et al, 1998 ; Clark et al, 1999 ; Ghacibeh, Shenker, Shenal, Uthman et Heilman, 2006).

2.1.1.2 Améliorations cognitives différentielles

S'il existe véritablement un effet bénéfique de la SNV sur les fonctions cognitives, il est plausible que les différents domaines cognitifs, comme la consolidation en mémoire, les fonctions exécutives et la vitesse psychomotrice, ne s'améliorent pas à la même vitesse. En effet, les études suggèrent que certains domaines cognitifs récupérerait plus rapidement que d'autres lors d'une rémission des symptômes dépressifs. Boeker et ses collègues (2012) ont observé que la mémoire visuelle (apprentissage et reconnaissance) s'améliorait plus rapidement que la mémoire de travail visuelle, l'attention soutenue visuelle et les fonctions exécutives (discrimination visuelle/flexibilité mentale) chez les patients répondant à un traitement antidépresseur, mais restait quand même déficitaire par rapport à des contrôles. Dans une méta-analyse, Douglas et Porter (2009) ont également observé que la mémoire, l'apprentissage verbal, la fluence verbale et la vitesse psychomotrice seraient des fonctions liées à l'état dépressif et par conséquent s'amélioreraient plus rapidement que les fonctions exécutives et l'attention. Biringer et al., (2007) ont examiné 30 patients unipolaires. Ils ont trouvé que seule l'amélioration de la mémoire verbale (rappel immédiat et après délai) était liée à l'amélioration des symptômes dépressifs, même si après la rémission plusieurs fonctions cognitives dont l'attention (soutenue auditive et visuelle), la mémoire visuelle et la vitesse psychomotrice s'amélioreraient. Cependant, il faut être prudent lorsqu'on compare des tâches cognitives, car certaines de ces tâches pourraient être plus sensibles que d'autres au changement.

Des études chez les animaux ont montré que l'effet de la SNV sur le taux de décharge des neurones noradrénergiques et sérotoninergiques du tronc cérébral se produit à des rythmes différents (Dorr et Debonnel, 2006; Manta, Dong, Debonnel et Blier, 2009). Une augmentation du taux de décharge des neurones noradrénergiques du LC serait observable de 1 h à 3 jours après le début du traitement par SNV, tandis qu'une

stimulation vagale de 14 jours serait nécessaire pour amener une augmentation des décharges dans le noyau du raphé dorsal (Dorr et Debonnel, 2006). Par conséquent, on pourrait s'attendre à ce que certaines fonctions cognitives, dont l'apprentissage verbal et la mémoire verbale, récupèrent plus rapidement que d'autres.

2.1.1.3 Prédiction de la réponse clinique

Il est également possible que le profil cognitif du patient interagisse avec les effets de la SNV. En effet, certaines études ont montré que le profil cognitif des patients pouvait prédire, dans une certaine mesure, la réponse au traitement pharmacologique de la dépression. En effet, la plupart des études rapportent que les patients démontrant des troubles cognitifs importants liés à leur dépression répondraient moins bien à un traitement aux ISRS. En effet, Dunkin et ses collègues (2000) ont observé que les sujets non-répondeurs à la fluoxétine avaient plus de difficultés au plan des fonctions exécutives que les répondeurs (ex : utilisation des rétroactions de l'examineur et flexibilité mentale). Gorlyn (2008) a également observé que les non-répondeurs montraient plus de déficits cognitifs que les répondeurs au plan des fonctions exécutives (flexibilité mentale), du langage (fluence verbale phonémique) et de la mémoire de travail. Kampf-Sherf (2004), quant à lui, a montré que la réponse aux ISRS était liée à certains déficits spécifiques, surtout sur des tâches cognitives complexes (mémoire de travail, visuo-construction, raisonnement verbal abstrait, apprentissage et rappel libre immédiat verbal, reconnaissance visuelle). Taylor (2006) et Bruder (2014) ont trouvé que les non-répondeurs aux ISRS (en monothérapie ou avec une molécule à double action IRND) montraient des déficits plus importants que les répondeurs au plan de la fluence verbale phonémique et du temps de réaction. À l'inverse, des déficits pré-traitement au plan de la mémoire visuelle et de la vitesse psychomotrice, ou même des temps de réactions plus lents, prédiraient une meilleure réponse au bupropion, un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline (Bruder et al., 2014; Herrera-Guzmán et al., 2008).

2.1.2 Étude 2

2.1.2.1 Effets de la SNV sur la fonction pupillaire

Enfin, au plan physiologique, l'effet de la SNV sur la réactivité pupillaire demande à être davantage exploré. Bianca et Komisaruk (2007) montrent que la SNV donne lieu à une dilatation de la pupille chez les rats. Néanmoins, une telle observation n'a encore pas été faite chez l'homme. Deuxièmement, si la SNV module le système nerveux parasympathique, ses effets pourraient aussi être observables sur des mesures parasympathiques spécifiques du réflexe pupillaire à la lumière.

2.1.2.2 Utilisation de la pupille comme prédicteur de la réponse clinique

L'utilisation de la pupillométrie comme facteur de prédiction de la réponse au traitement n'a pas été encore étudiée. Il existe en ce moment un intérêt certain pour des marqueurs biologiques pouvant prédire la réponse au traitement en dépression (Niciu et al, 2014). Par exemple, le manque de changement de la concentration de cortisol au lever après 10 jours de duloxétine, un ISRN, prédit l'absence de rémission des symptômes cliniques après 6 semaines de traitement (Beck, Bruni, Brand et Holsboer-Trachsler, 2015).

2.2 Objectifs

Cette thèse vise à mieux comprendre le fonctionnement de la SNV, en étudiant ses effets cognitifs, affectifs et physiologiques.

2.2.1 Première étude

La première étude a été élaborée afin d'apporter quelques éléments de réponse aux questions soulevées précédemment sur l'impact de la SNV sur les fonctions cognitives. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'impact de la

SNV sur les fonctions cognitives de patients souffrant de dépression en utilisant des tâches neuropsychologiques mesurant la mémoire verbale et visuospatiale, l'attention/les fonctions exécutives et la vitesse psychomotrice. Pour cela, nous avons recruté 15 patients ayant reçu un diagnostic de trouble dépressif majeur récurrent et réfractaire ou de trouble bipolaire récurrent et réfractaire. Afin d'être inclus dans le protocole, les patients devaient répondre à des critères de résistance aux médicaments, incluant l'essai d'un minimum de quatre antidépresseurs à une dose et durée adéquate soit en monothérapie ou en combinaison. Les critères d'exclusion incluaient certaines conditions psychiatriques (troubles de la personnalité, schizophrénie, troubles psychotiques, trouble somatoforme, troubles anxieux primaire), ainsi que certaines conditions médicales (maladie neurodégénérative, maladie cardiaque, cancer actif, grossesse, syndrome d'apnée du sommeil mal contrôlé, maladie auto-immune). Afin de pouvoir mieux identifier l'effet de la SNV sur les symptômes cliniques et cognitifs, la médication a été maintenue stable à partir du niveau de base jusqu'à 12 m après la mise en marche initiale du stimulateur.

L'évaluation des fonctions cognitives a été faite avant l'initiation de la SNV (phase de pré-implantation) et après la mise en marche initiale de la stimulation, à intervalle régulier (1 m, 3 m, 6 m, 12 m, 24 m). Une étude longitudinale permettait de mieux comprendre à quel rythme les différentes fonctions réagissaient au traitement et si ces changements cognitifs étaient stables à long terme. Différentes versions des tâches cognitives ont été utilisées à lors chaque évaluation.

Finalement, il faut préciser que la majorité des études réalisées avec la SNV chez l'humain sont des études ouvertes en raison des effets secondaires de la stimulation. En effet, la SNV induit une raucité de la voix, ainsi que des sensations légères de pression à la gorge lorsque l'appareil est en marche (ex: 30 secondes toutes les 5 minutes) (Ben-Menachem, 2001). Cet effet secondaire est utilisé lors de la programmation des paramètres de stimulation et permet de trouver la dose

thérapeutique, mais il limite la possibilité de conduire une étude à double insu. Par conséquent, l'utilisation d'un groupe contrôle avec traitement simulé. De plus, parmi les patients recevant d'autres types de traitement de neuromodulation, il peut être risqué de les comparer entre eux, puisque les autres stimulations ont différents mécanismes d'actions et différentes durées de traitement.

2.2.2 Deuxième étude

L'objectif de l'étude 2 consistait à examiner l'effet aigu de la SNV sur la réactivité pupillaire, une mesure du fonctionnement du système nerveux autonome. Pour ce faire, nous avons recruté des participants implantés avec une SNV comme traitement de la dépression (dont certains ayant fait partie de l'étude 1) ou de l'épilepsie réfractaire. Nous avons utilisé différentes mesures du réflexe pupillaire à la lumière et nous avons comparé ces mesures pendant les trains de stimulation (périodes ON) et pendant les temps de pause entre les périodes de stimulation (périodes OFF). En effet, les liens entre la pupille et le nerf vague ont jusqu'à présent été très peu étudiés. Le LC, une des cibles principales de la SNV, est un centre important dans le contrôle des fonctions autonomes et en particulier pour le réflexe pupillaire à la lumière. Il est possible que l'activation du LC par la SNV module le diamètre de base de la pupille et le réflexe pupillaire à la lumière. L'iris ayant une innervation double (sympathique et parasympathique), nous émettons l'hypothèse que la SNV en aigu pourrait causer une inhibition parasympathique (Bianca et Komisaruk, 2007; Samuels et Szabadi, 2008b). La SNV pourrait alors donner lieu à une augmentation de la taille de la pupille au repos, ainsi qu'un ralentissement de la réactivité pupillaire à la lumière.

Finalement, la deuxième étude visait également à étudier si la réactivité pupillaire pouvait être utilisée comme prédicteur de la réponse clinique à la SNV. Il existe des hypothèses pathophysiologiques communes à la dépression et à l'épilepsie. En effet, elles pourraient avoir en commun des déficits des monoamines. Par exemple, au plan

pharmacologique, on sait que les traitements noradrénergiques et sérotoninergiques peuvent avoir à la fois des propriétés antidépressives et anticonvulsivantes. Certains modèles animaux soutiennent également l'idée d'un déficit sérotoninergique et noradrénergique prédisposant au développement de la dépression et de l'épilepsie (Jobe, Dailey et Wernicke, 1999). Tout comme certains agents pharmacologiques ayant des propriétés antidépressives et anticonvulsivantes, la SNV pourrait cibler les systèmes monoaminergiques via le LC et l'hippocampe pour donner lieu à ses effets sur la dépression et l'épilepsie (Grimonprez et al., 2015; Shen, Fuchino, Miyamoto, Nomura et Matsuki, 2012). La SNV pourrait également normaliser le fonctionnement du système nerveux autonome (O'Keane, Dinan, Scott et Corcoran, 2005). Le diamètre pupillaire est souvent employé comme mesure de l'activité du LC, mais également comme mesure du fonctionnement du système autonome (Bremner, 2009; Murphy, O'Connell, O'Sullivan, Robertson et Balsters, 2014). L'utilisation de la pupillométrie comme marqueur de la réponse à la SNV n'a jusqu'à présent pas été encore étudiée.

CHAPITRE III
PREMIÈRE ÉTUDE

LONG-TERM COGNITIVE EFFECTS OF VNS IN
REFRACTORY DEPRESSION

Véronique Desbeaumes Jodoin BA ^a, François Richer PhD ^a,
Marie-Pierre Fournier-Gosselin MD ^c, Paul Lespérance MD, MSc ^b

Affiliations:

^a Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, 100 rue Sherbrooke Ouest, H2X 3P2, Montréal, Québec, Canada

^b Department of Psychiatry, CHUM, Hôpital Notre-Dame, 2065 rue Alexandre-de Sève, H2L 2W5, Montréal, Québec, Canada

^c Division of Neurosurgery, CHUM, Hôpital Notre-Dame, 1560 rue Sherbrooke Est, Pavillon Deschamps, H2L 4M1, Montréal, Québec, Canada

Abstract

Background: Treatment-resistant depression (TRD) is a serious chronic condition disabling patients functionally and cognitively. Chronic vagus nerve stimulation (VNS) is recognized for the management of TRD, but few studies have studied its long-term cognitive effects.

Objective: The purpose of this study was to assess the course of cognitive functions and clinical symptoms in a cohort of patients treated with VNS for TRD and to investigate the relationship between pre-VNS cognitive functioning and treatment response.

Methods: In 15 TRD patients with VNS, standardized clinical and neuropsychological measures covering memory, attention/executive functions and psychomotor speed were analyzed pre-stimulation and up to two years post-stimulation.

Results: VNS patients significantly improved on cognitive and clinical measures after 1 to 3 months of stimulation. Cognitive improvements were sustained up to two years of treatment. Memory was especially sensitive to VNS. Best predictors of VNS clinical response at 12 months were baseline visual memory and clinical symptom scores.

Conclusions: Our results suggest that chronic VNS produces sustained clinical and cognitive improvements in TRD patients. Moreover, cognitive markers can predict clinical response to VNS, which may help in identifying suitable candidates for VNS treatment. VNS is a very promising adjunctive therapy for TRD patients with cognitive dysfunction.

Keywords: Vagus Nerve Stimulation; cognition; memory; neuromodulation; treatment resistance; mood disorders

Introduction

Chronic vagus nerve stimulation (VNS) therapy was first introduced for the treatment of refractory epilepsy [1]. Further studies indicated that epileptic patients treated with VNS who were also suffering from major depression showed significant improvement in their mood scores [2-3]. US Food and Drug Administration (FDA) approval for VNS in the treatment of refractory depression (TRD) was received in 2005 based on a series a clinical trial [4-5]. Expected response rates of patients treated by VNS for TRD range from 15% to 42% [4-9]. Studies have found VNS superior to treatment as usual in TRD [10-11].

The mechanisms through which VNS induces antidepressive effects are still not fully understood. Ascending vagal modulation takes place via the solitary nucleus (NTS), which affects several neuromodulatory systems as well as structures involved in autonomic regulation, emotion and cognition including the hypothalamus, the amygdala, the hippocampus, the anterior cingulate, the insula and the frontal cortex [12-16].

In addition to classical clinical symptoms, major depression (MD) is also characterized by significant cognitive symptoms including deficits in memory [17], attention/executive functioning [18-19], and general psychomotor speed [20-21]. Some of the cognitive deficits displayed during depression improve with mood after successful treatment [22-23]. Despite these improvements, there is growing evidence that cognitive difficulties can persist long after the symptomatic phase of the illness and even after the withdrawal of medication [18], [23-27].

There is also evidence that cognitive performance can predict the antidepressant effects of treatments. Impaired psychomotor speed has been associated with poor

response to SSRI antidepressants [28-30], but with good response to bupropion, a noradrenergic-dopaminergic reuptake inhibitor (NDRI) [31-32].

The cognitive effects of VNS therapy are still unclear [27]. In epileptic patients, acute stimulation has been shown to improve recognition and consolidation in verbal memory, but chronic effects appear to be inconsistent [33-38]. In TRD patients, Sackeim and colleagues reported increases in psychomotor speed, verbal fluency and executive functioning after 10 weeks of chronic VNS [39]. VNS may affect cognition through its effects on arousal systems or through effects on limbic or neocortical structures. In fact, animal studies have demonstrated that afferent vagal neurons in the nodose ganglion also send projections to the medial reticular formation of the medulla, the dorsal motor nucleus of the vagus nerve and the nucleus cuneatus [40-41].

The goal of the present study was to examine the long-term cognitive and clinical effects of VNS in TRD patients and the link between their effects. We examined the changes in cognitive functioning of patients who underwent VNS and were followed-up for up to two years. We also examined whether preoperative cognitive variables correlate with clinical outcome.

Material and methods

Participants

The study was conducted at the Université de Montréal Health Centre (CHUM). The CHUM Research Ethics Board approved the protocol and written informed consent was obtained from the patients. Fifteen patients (9 women, mean age at implantation: 48.5 ± 6.9) with TRD were selected. Demographic and clinical information were collected through a nursing evaluation, including an interview with the patient and a review of medical files. Patients were recruited from the outpatient psychiatric clinic

of the hospital, or were referred by psychiatrists in the community. All subjects had received a DSM-IV-TR primary diagnosis of major depressive disorder or bipolar disorder, confirmed by a team of psychiatrists during the selection process [42]. In order to be included in the study, patients had to meet the selection criterion of treatment resistance, defined as a partial response or no response to at least four antidepressant medications, either as a monotherapy or in combination, at minimum adequate dose and duration. Exclusion criteria included psychiatric conditions such as a borderline personality disorder, schizophrenia or past history of psychosis, dementia, alcohol or drug abuse, and medical contraindication such as clinically relevant cardiovascular disease, active cancer and pregnancy. Patients underwent an investigation of biological factors using single-photon emission computed tomography (SPECT ECD 99m Tc-ECD), positron emission tomography (PET) using 2-[18F]-fluoro-deoxy-glucose (FDG) protocol, and overnight dexamethasone suppression test (DST).

Due to the severity of the patients' depression, concomitant medication was given during the study. Medication and dosage were kept stable from at least four weeks before baseline assessment until at least 12 months after the onset of stimulation. VNS patients were implanted with a Cyberonics Model 102 pulse generator (Cyberonics, Inc., Houston, TX) consisting of a subcutaneous generator delivering chronic intermittent stimulation to the left vagus nerve. VNS therapy was delivered according to recommendations by Groves and Brown (2005) [43] and Heck et al., (2002) [44]. VNS activation was initiated two weeks post-implantation at a 0.25 mA current and gradually increased in increments of 0.25mA, depending on tolerability (throat pain or coughing). Intensity was set to the highest comfortable setting at which a clinical response was observed. At 12 months, the output currents of the VNS ranged from .75 to 1.75 mA (mean 1.42 mA, median 1.5 mA). Most patients were stimulated at a 30 Hz frequency and at a 250 μ s pulse width. The frequency of

stimulation was generally 30 sec ON and 5 min OFF, except for one patient who was stimulated 30 sec ON every 3 min.

Assessment

Data for mood and cognition were collected preimplantation (baseline) and then at 1, 3, 6, 12, and 24 months after the onset of stimulation. A short neuropsychological battery was performed at baseline at an average of 4 months before implantation of the device, while baseline mood was assessed two weeks before implantation. At each assessment, patients' clinical symptoms were recorded by a trained psychiatrist (P.L.) using the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) [45].

The cognitive battery included measures of verbal and visuospatial memory, attention/executive functions and psychomotor speed. Verbal learning and memory were evaluated using the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) [46]. Verbal learning was evaluated by the total immediate recall score, composed of the total words recalled in the five learning trials. Verbal memory was assessed with the delayed free recall scores (30 minutes delay). RAVLT recognition scores were not used here because they were already very high at baseline and are known to show poor reliability in repeated measures [47]. Visuospatial memory was evaluated using the Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) [48] using the delayed free recall score (30-min delay). Attention and executive functions were evaluated with verbal phonemic fluency [49] and the interference condition of the Stroop Color & Word Test [50]. Psychomotor speed and processing speed were assessed by the color naming and word reading performance of the Stroop test and the total score of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) [51]. Except for the Stroop Test, alternate forms of the cognitive tasks were used at each test session [51], a procedure which has been shown to minimize practice effects [47], [53-54].

Statistical Analyses

Analyses were performed using IBM SPSS Statistics Version 21 (IBM Corporation, Armonk, NY). The effects of VNS stimulation at different time points were evaluated with a repeated analysis of variance (ANOVA) for each dependent measure. Longitudinal effects were examined for all mood and cognitive measures between baseline (preimplantation), 1-month, 3-month, 12-month and 24-month evaluations. Planned repeated and polynomial contrasts were employed to make comparisons between the different times of testing. We also examined predictive measures of clinical response using a multiple regression. A significance level of .05 was chosen for all statistical tests.

Results

Samples characteristics

Demographic and clinical characteristics of patients are summarized in Table 1. Mean age at baseline (preimplantation) was 50 yrs (35-57 yrs), mean age of depression onset was 25 yrs (16-51) and education level averaged 16 yrs (11-22 yrs). Baseline MADRS score averaged 26, a moderate level of depression (14-41). Among the patients, 6 were diagnosed with bipolar disorder, but did not differ in terms of depression severity from the unipolar patients at the baseline evaluation ($t(13) = 1.03$, $p = 0.322$). Moreover, 6 patients showed an abnormal dexamethasone suppression test (DST) and two patients (patients 3 and 9) had received previous ECT.

3.2 Mood variables

Percent change in MADRS score averaged 48% (11-92%) at the 1-month evaluation, 62% (26-96%) at 3 mths, 67% (23-93%) at 12 mths and 70% (23-93%) at 24 mths. Ten patients (66%) showed a clinically significant response (higher than 50% improvement in MADRS) at 3 mths, 12 mths and 24 mths. Repeated measures

ANOVAs were used to examine longitudinal effects on the MADRS scores in the VNS group between baseline, 1 mth, 3 mth, 12 mth and 24 mth evaluations. Analyses showed a significant effect of evaluation time ($F(4,48) = 30.4, p < .001, \eta^2 = 0.72$) with planned contrasts showing a significant improvement at 1 mth ($p < .001$) and no significant change from 1 mth to the following evaluations.

Cognitive measures

Cognitive results of VNS patients are shown in Table 2. Verbal learning scores showed a significant effect of evaluation time ($F(4,56) = 14.03, p < .001, \eta^2_{\text{partial}} = 0.50$) with planned contrasts revealing most significant improvement between the baseline and the 1-mth evaluation ($t(14) = 4.7, p < .001$), and maintenance of the response over 24 mths of stimulation. For verbal memory (RAVLT delayed recall), there was a significant effect of evaluation time ($F(4,44) = 3.77, p = .025, \eta^2_{\text{partial}} = 0.98$, Greenhouse-Geisser corrected values) with planned repeated contrasts revealing a significant improvement between the baseline and the 1-mth evaluation ($t(14) = 2.8, p = .013$) and no significant improvement between the 1-mth and later evaluations.

For visuospatial memory (ROCF delayed memory recall), the longitudinal analysis of showed a significant effect of evaluation time ($F(4,32) = 16.21, p < .001, \eta^2_{\text{partial}} = 0.99$) and planned contrasts revealed a significant difference between the 1-mth evaluation and baseline ($t(11) = 4.3, p = 0.001$). There were also significant linear ($p = .001$) and cubic trends ($p = .001$).

For executive functions, interference score of the Stroop test showed a significant improvement over time ($F(4,56) = 8.4, p < .001, \eta^2_{\text{partial}} = 0.36$, linear trend $p = 0.001$), but the improvement was not significant after 3 mths ($t(14) = 1.8, p = 0.09$). Verbal fluency scores also showed a significant effect of evaluation time ($F(4,56) =$

4.2, $p = .005$, $\eta^2_{\text{partial}} = 0.23$, linear trend $p = 0.007$), and the improvement was significant at 3 mths ($t(14) = 2.4$, $p = 0.03$).

Finally, for psychomotor and processing speed, the Stroop color naming score showed a significant effect of evaluation time ($F(4,56) = 5.7$, $p = .001$, $\eta^2_{\text{partial}} = 0.29$, linear trend $p = 0.005$), but the improvement was not significant at 3 mths ($t(14) = 1.7$, $p = 0.11$). There was no significant improvement on word reading ($F(4,56) = 2.53$, $p = 0.11$). The Symbol Digit Modalities Test showed a significant effect of evaluation time ($F(4,56) = 4.4$, $p = .003$, $\eta^2_{\text{partial}} = 0.24$, linear trend $p = .002$), but the improvement was not significant at 3-mth ($t(14) = 0.9$, $p = 0.41$).

Associations between cognitive and clinical improvement

We examined the predictive power of pre-stimulation measures using a multiple regression predicting MADRS scores at 12 mths using baseline MADRS scores as covariate. This analysis showed a significant prediction of MADRS scores at 12 mths, lower scores being predicted by lower visual memory scores and higher clinical scores ($F(2, 9) = 11.3$, $p = .003$, adjusted $R^2 = 0.65$, baseline ROCF delayed recall: Beta = 0.85, $p = .001$, and baseline MADRS: Beta = 0.2, $p = 0.33$).

We also tested whether cognitive improvements were linked to clinical changes using the verbal learning measure, which improved the fastest after implantation. Both at 1-month and at 3-month post-implantation, the change in verbal learning scores from baseline were not significantly correlated with the improvement in MADRS scores (1-month: $r(13) = -0.26$, $p = 0.4$; 3-month: $r(13) = -0.08$, $p = 0.8$).

Discussion

The results of this naturalistic longitudinal study confirm that chronic VNS therapy produces overall positive effects on clinical symptoms and cognitive function in TRD patients. As expected [8], most of the antidepressant effect was observed during the first month of stimulation, however patients saw additional clinical improvement until 12 months and clinical benefits were sustained for at least two years.

Our results also confirm that chronic VNS treatment was associated with significant and sustained cognitive gains. Improvements were observed in measures of psychomotor/processing speed, verbal fluency, attention and executive functioning, as well as verbal and visual memory. Among the cognitive measures, memory measures showed improvements as early as one month after VNS onset. These results are globally consistent with those reported of Sackeim and colleagues after 10 weeks of VNS treatment [39]. In contrast to the Sackeim [39] study, we found significant improvements in verbal learning and memory. This discrepancy between the two studies may be linked to differences in the memory measures used. For example, the administration of the verbal memory measure used here (RAVLT) might more attention-demanding for the subject than the Buschke Selective Reminding Test used in the Sackeim et al. [39] study. Other VNS studies have also reported short-term and long-term improvements in memory [33] [35].

Repeated cognitive testing may produce practice effects [55-56]. However, the use of alternate forms at each evaluation session is known to minimize practice effects, especially for verbal memory measures [47] [53-54]. Also, the amount of time between the baseline evaluation and the first post-operation evaluation averaged 150 days, which also minimizes practice effects.

One could also suggest that the cognitive improvements observed are secondary to improvements in mood. However, we found no significant correlation between changes in cognitive scores and improvement on the MADRS at 1-month and 3-month post-implantation which is when largest improvements in cognition and mood were observed.

As in all naturalistic open studies, placebo effects could have affected the results. Double blind sham controlled studies are difficult to conduct in VNS research as most patients have throat sensations during the stimulation [57]. However, placebo effects are minimal on objective cognitive tests in depression [58-59]. Also, cognitive improvements in our study were sustained over two years of VNS despite individual variability in the anti-depressant response over time, minimizing the probability that they are due to a placebo effect.

A placebo effect may have affected the MADRS measure although placebo effects may be smaller in refractory depression than non-refractory depression (see [60] for review). The reversibility of depressive symptoms after cessation of the VNS treatment was not systematically tested in the present study. However, one patient (patient 14) with a stable antidepressant response had a temporary malfunction of the stimulator about two years post-implantation and there was a significant return of depressive symptoms within two days that was reversed by the replacement of the stimulator.

The present results also suggest that some cognitive measures such as visual memory can predict the antidepressant response to VNS therapy. Previous work has suggested that cognitive measures can predict the response to antidepressant medication. For SSRIs, it appears that higher cognitive scores may predict a better treatment response [30]. On the other hand, for bupropion, a dopamine-noradrenaline reuptake inhibitor (DNRI), poor visual memory and processing speed have been shown to predict better

antidepressant response [31-32]. Cognitive measures might represent an index of cortical dysfunction, which can be normalized by VNS. There is evidence that deactivation in the ventromedial prefrontal cortex correlates with the antidepressant response to VNS therapy [16]. Studies on pre-treatment cerebral metabolic activity also suggest that lower anterior insular cortex activity and higher orbitofrontal cortex activity predict the antidepressant response to VNS at 12 months [61]. Our data suggest that cognitive dysfunction could help select patients who respond maximally to VNS.

Our results indicate that VNS produces sustained cognitive improvement in TRD, with a majority of our patients (9/15) returning to work in skilled professional positions. Cognitive deficits are an important debilitating factor in everyday functioning in major depression, often responsible for impaired work productivity [62]. In this light, improvement of cognitive deficits should be an important issue in treatment choice. Treatment for refractory depression is often challenging and can include a combination of medications, ECT, or adjuvant somatic therapies such as deep brain stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Until now, these therapies have demonstrated few cognitive benefits and some like ECT can have deleterious effects on cognition [63-65]. The cognitive benefits of VNS therapy argue for a more systematic consideration of the cognitive effects of different treatment modalities in TRD. VNS should be considered in TRD patients with cognitive deficits, as they seem to improve dramatically with VNS and some cognitive dysfunctions might even be a good predictor of VNS treatment response.

A number of limitations limit interpretations of the present results. As discussed, although the cognitive response was the main focus of the study, an open study design prevents ruling out a placebo effect on the antidepressant response. Also, the sample size was small which may have lowered statistical power.

Conclusions

The present findings show significant and persistent clinical and cognitive improvements with VNS therapy as a treatment for TRD. Our results also suggest that baseline cognitive deficits can help predict mood improvement with VNS therapy.

Acknowledgments

The authors thank S. Patry, MD and S.V. Tourjman, MD for patient referral, A. Bouthillier, MD who performed some of the surgeries, J. Bégin, PhD for his assistance with statistical analysis, as well as E. LaGarde, MSc PN, RN, N. Desjardins, BSc RN, and S. Tieu, BSc RN for their assistance in data collection.

P. Lesperance has received grant support from Xycorp Medical Inc., Mississauga, ON, Canada (former Canadian distributor of Cyberonics, Inc., Houston, Tex.) and V. Desbeaumes Jodoin has received a grant from the Fondation du CHUM, Montreal, QC, Canada. All authors report no conflict of interest.

References

- [1] Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990;31(S2):S40-3.
- [2] Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush J, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000;42(2-3):203-10.
- [3] Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR. A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2000;1(2):93-9.
- [4] Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(5):713-28.
- [5] Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):276-86.
- [6] Christmas D, Steele JD, Tolomeo S, Eljamel MS, Matthews K. Vagus nerve stimulation for chronic major depressive disorder: 12-month outcomes in highly treatment-refractory patients. *J Affect Disord* 2013;150(3):1221-5.
- [7] Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, Vieta E. Safety and efficacy of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2008;110(1-2):1-15.
- [8] Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Lisanby SH, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2005;66(9):1097-104.

- [9] Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005;58(5):347-54.
- [10] George MS, Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM, et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2005;58(5):364-73.
- [11] Rush AJ, Siefert SE. Clinical issues in considering vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Exp Neurol* 2009;219(1):36-43
- [12] Conway CR, Sheline YI, Chibnall JT, Bucholz RD, Price JL, Gangwani S, et al. Brain blood-flow change with acute vagus nerve stimulation in treatment-refractory major depressive disorder. *Brain Stimul* 2012;5(2):163-71.
- [13] Dorr AE, Debonnel G. Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318(2):890-8.
- [14] Kosel M, Brockmann H, Frick C, Zobel A, Schlaepfer TE. Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression increases regional cerebral blood flow in the dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Res* 2011;191(3):153-9.
- [15] Manta S, Dong J, Debonnel G, Blier P. Enhancement of the function of rat serotonin and norepinephrine neurons by sustained vagus nerve stimulation. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34(4):272-80.
- [16] Nahas Z, Teneback C, Chae JH, Mu Q, Molnar C, Kozel FA, et al. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2007;32(8):1649-60.
- [17] Burt DB, Zembar MJ, Niederehe G. Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern and specificity. *Psychol Bull* 1995;117(2):285-305.
- [18] Baune BT, Miller R, McAfoose J, Johnson M, Quirk F, Mitchell D. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. *Psychiatry Res* 2010;176(2-3):183-9.

- [19] Merriam EP, Thase ME, Haas GL, Keshavan MS, Sweeney JA. Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin Card Sorting performance. *Am J Psychiatry* 1999;156(5):780-2.
- [20] Mondal S, Sharma VK, Das S, Goswami U, Ghandi A. Neuro-cognitive functions in patients of major depression. *Indian J Physiol Pharmacol* 2007;51(1):69-75.
- [21] Sobin C, Sackeim HA. Psychomotor symptoms of depression. *Am J Psychiatry* 1997;154(1):4-17.
- [22] Biringer E, Lundervold A, Stordal K, Mykletun A, Egeland J, Bottlender R, et al. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255(6):373-80.
- [23] Reppermund S, Ising M, Lucae S, Zihl J. Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. *Psychol Med* 2009;39(4):603-14.
- [24] Herrera-Guzmán I, Gudayol-Ferré E, Herrera-Abarca JE, Herrera-Guzmán D, Montelongo-Pedraza P, Padrós Blázquez F, et al. Major depressive disorder in recovery and neuropsychological functioning: effects of selective serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficits in patients with major depressive disorder in recovery. *J Affect Disord* 2010;123(1-3):341-50.
- [25] Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(2):262-70.
- [26] Poletti S, Sferrazza Papa G, Locatelli C, Colombo C. Neuropsychological deficits in bipolar depression persist after successful antidepressant treatment. *J Affect Disord* 2014;156:144-9.
- [27] Boon P, Moors I, De Herdt V, Vonck K. Vagus nerve stimulation and cognition. *Seizure* 2006;15(4):259-63.

- [28] Dunkin JJ, Leuchter AF, Cook IA, Kasl-Godley JE, Abrams M, Rosenberg-Thompson S. Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression. *J Affect Disord* 2000;60(1):13-23.
- [29] Taylor BP, Bruder GE, Stewart JW, McGrath PJ, Halperin J, Ehrlichman H et al. Psychomotor slowing as a predictor of fluoxetine nonresponse in depressed outpatients. *Am J Psychiatry* 2006;163(1):73-8.
- [30] Gorlyn M, Keilp JG, Grunebaum MF, Taylor BP, Oquendo MA, Bruder GE, et al. Neuropsychological characteristics as predictors of SSRI treatment response in depressed subjects. *J Neural Transm (Vienna)* 2008;115(8):1213-19.
- [31] Herrera-Guzmán I, Gudayol-Ferré E, Lira-Mandujano J, Herrera-Abarca J, Herrera-Guzmán D, Montoya-Pérez K, et al. Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2008;160(1):72-82.
- [32] Bruder GE, Alvarenqa JE, Alschuler D, Abraham K, Keilp JG, Hellerstein DJ, et al. Neurocognitive predictors of antidepressant clinical response. *J Affect Disord* 2014;166:108-114.
- [33] Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, Browning RA, Jensen RA. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci* 1999;2(1):94-8.
- [34] Dodrill CB, Morris GL. Effects of vagal nerve stimulation on cognition and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001;2(1):46-53.
- [35] Ghacibeh GA, Shenker JI, Shenal B, Uthman BM, Heilman KM. The influence of vagus nerve stimulation on memory. *Cog Behav Neurol* 2006;19(3):119-22.
- [36] Hallböök T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Strömblad LG, Rosén I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behavior and mood. *Seizure* 2005;14(7):504-13.

- [37] Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, Elger CE. No evidence for cognitive side effects after 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2001;2(4):351-6.
- [38] Vonck K, Raedt R, Naulaerts J, De Vogelaere F, Thiery E, Van Roost D, et al. Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition?. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;45:63-71.
- [39] Sackeim HA, Keilp JG, Rush JA, George MS, Marangell LB, Dormer JS, et al. The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14(1):53-62.
- [40] Kalia M, Sullivan JM. Brainstem projections of sensory and motor components of the vagus nerve in the rat. *J Comp Neurol* 1982;211(3):248-65.
- [41] Wild JM, Johnston BM, Gluckman PD. Central projections of the nodose ganglion and the origin of vagal efferents in the lamb. *J Anat* 1991;175:105-29.
- [42] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-DSM-IV-TR, 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
- [43] Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29(3):493-500.
- [44] Heck C, Helmers SL, DeGiorgio CM. Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: scientific basis and recommendations for use. *Neurology* 2002;59(6 Suppl 4):S31-7.
- [45] Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
- [46] Rey A. L'examen Clinique en psychologie. Paris : Presses Universitaires de France; 1964.

- [47] Lemay S, Bédard MA, Rouleau I, Tremblay PL. Practice effect and test-retest reliability of attentional and executive tests in middle-aged to elderly subjects. *Clin Neuropsychol* 2004;18(2):284-302.
- [48] Osterrieth PA. Test de copie d'une figure complexe: contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie* 1944;30:286-356.
- [49] Benton AL, Hamsher K, Sivan AB. Multilingual aphasia examination, 3rd edition. Iowa: AJA Associates; 1994.
- [50] Golden CJ. Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses. Chicago, Illinois: Skoelting; 1978.
- [51] Smith A. Symbol Digit Modalities Test. California, Los Angeles: Western Psychological Services; 1973-1976-1982.
- [52] Deutsch Lezac M, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. Neuropsychological assessment. USA: OUP; 2012.
- [53] Benedict RHB, Zgaljardic DJ. Practice effects during repeated administrations of memory tests with and without alternate forms. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20(3):339-52.
- [54] Calamia M, Markon K, Tranel D. Scoring higher the second time around: meta-analyses of practice effects in neuropsychological assessment. *Clin Neuropsychol* 2012;26(4):543-70.
- [55] Bird CM, Papadopoulou K, Ricciardelli P, Rossor MN, Cipolotti L. Monitoring cognitive changes: psychometric properties of six cognitive tests. *Br J Clin Psychol* 2004;43(Pt2):197-210.
- [56] Shatz MW. WAIS practice effects in clinical neuropsychology. *J Clin Neuropsychol* 1981;3(2):171-9.
- [57] Uthman BM. Vagus nerve stimulation for seizures. *Arch Med Res* 2000;31(3):300-3.
- [58] Ferguson JM, Wesnes KA, Schwartz GE. Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18(1):9-14.

- [59] Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):900-9.
- [60] Kirsch I. Antidepressants and the placebo effect. *Z Psychol* 2014;222(3):128-34.
- [61] Conway CR, Chibnall JT, Gangwani S, Mintun MA, Price JL, Hershey T, et al. Pretreatment cerebral metabolic activity correlates with antidepressant efficacy of vagus nerve stimulation in treatment-resistant major depression: a potential marker for response?. *J Affect Disord* 2012;139(3):283-90.
- [62] Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2006;145(1):39-48.
- [63] Biringer E, Rongve A, Lund A. A review of modern antidepressants' effects on neurocognitive function. *Curr Psych Rev* 2009;5(3):164-74.
- [64] Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, Devanand DP, Sackeim HA. The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(6):581-90.
- [65] McNeely HE, Mayberg HS, Lozano AM, Kennedy SH. Neuropsychological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *J Nerv Ment Dis* 2008;196(5):405-10.

Table 1.
Demographic and clinical characteristics of VNS patients

Patients	Sex	Age	Dx	MADRS baseline	MADRS% improvement		DST	PET/ SPECT ^c
					at 12mths	at 24mths		
1	F	35	BD II	23	83	83	-	normal
2	F	53	BD II	34	88	88	+	LFC↓
3	F	54	MDD	41	90	-	+	LPFC↓
4	F	53	BD I	23	-	-	-	LPFC↓, LTC↓
5	M	50	MDD	29	24	52	-	normal
6	F	49	MDD	29	38	72	-	normal
7	F	41	MDD	31	23	45	-	normal
8	M	54	MDD	29	45	90	-	LTC↓, LPC↓, LDLP↓
9	F	49	MDD	23	61	48	+	normal
10	F	44	BD I	24	92	83	-	LTC↓
11	M	57	MDD	21	67	67	+	LTC↓
12	M	56	BD II	27	56	22	-	normal
13	M	54	MDD	25	72	84	-	LPC↓, RPC↓
14	M	49	MDD	14	93	93	+	normal
15	F	51	BD II	21	86	90	+	LPC↓
mean (SD)		50 (6)		26.3 (6.4)	65.6(25)	70.5 (22.2)		

Dexamethasone Suppression Test (DST): value of + refers to an abnormal result (between 190-800 nmol/L). PET/SPECT: Left frontal cortex (LFC); Left pre-frontal cortex (LPFC); Left parietal cortex (LPC); Left temporal cortex (LTC); Right parietal cortex (RPC). ↓: hypometabolism.

Table 2.
Performance of VNS patients on cognitive measures

Measure	Baseline		1-mth evaluation		3-mth evaluation		6-mth evaluation		12-mth evaluation		24-mth evaluation		<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	
RAVLT_Learning (total 5 trials)	45.5	9.8	56.1	8.5	57.3	7.7	57.2	8.8	58.3	5.5	57.9	8.2	<0.001
RAVLT_Delayed recall	10.5	3.2	12.5	1.9	12.3	2.4	12.9	2.6	12.9	2.2	12.7	2	0.025
ROCF_Delayed recall	18.7	5.8	25.4	3.9	27.8	5.4	27.4	5.8	23.3	3.9	29.5	4.9	<0.001
Stroop_Color	75.1	18	76.7	18.3	80.1	17.5	82.7	13.9	86.5	15.2	87.5	13	0.001
Stroop_Words	100.7	26.6	102.1	25.7	105.1	23.9	109.9	19.1	112.3	17.1	113.5	20.2	0.11
Phonemic Fluency (total 3 letters)	37.1	9.4	39.7	8.4	44.1	11.7	43.3	10.8	44.1	8.6	45	11.3	0.005
Stroop_Interference	39.3	12	40	11.2	43.1	10.4	46.5	8.5	47.4	8.1	49.7	8.5	<0.001
SDMT score	45.4	10.6	46.7	8.6	47.5	11.6	50.5	9.5	52.1	7.7	51.4	9.3	0.003

SD: standard deviation; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure Test; Stroop = Stroop Color & Word Test; SDMT = Symbol Digit Modalities Test.

CHAPITRE IV
DEUXIÈME ÉTUDE

EFFECTS OF VAGUS NERVE STIMULATION ON PUPILLARY FUNCTION

Véronique Desbeaumes Jodoin BA¹², Paul Lespérance MD MSc², Dang K Nguyen
MD PhD³, Marie-Pierre Fournier-Gosselin MD⁴, François Richer PhD¹²

Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Canada.

Affiliations:

¹ Department of Psychology, UQAM, Canada

² Department of Psychiatry, CHUM, Canada

³ Division of Neurology, CHUM, Canada

⁴ Division of Neurosurgery, CHUM, Canada

Abstract

Background: Chronic vagus nerve stimulation (VNS) is a recognized treatment for refractory epilepsy and depression. The vagus nerve projects to several brainstem autonomic structures. As pupillary measures are an easy and non-invasive method to evaluate autonomic functioning, we used resting diameter and light reflex measures to investigate the influence of VNS on the human central autonomic nervous system.

Method: We studied 21 patients (7 with major depression, 14 with epilepsy) treated with chronic VNS (30 sec ON, 5 min OFF stimulation trains). Resting pupil size and light reflex measures were compared in consecutive intervals with (ON) and without stimulation (OFF).

Results: Compared to the OFF condition, the ON condition was associated with a significant increase in resting pupil diameter, but did not affect light reflex measures. There was no group difference between the two populations of patients (depression and epilepsy) on any of the pupil measures.

Conclusion: VNS at clinically significant levels increases resting pupil diameter.

Keywords

Neuromodulation; Pupillary light reflex; Autonomic nervous system; Locus coeruleus; Pupillography

1. Introduction

Chronic vagus nerve stimulation (VNS) is recognized as a safe and effective treatment for medically refractory epilepsy and depression (Ben-Menachem et al., 1994; Elger et al., 2000; Rush et al., 2000). VNS usually consists of a chronic intermittent stimulation of the left vagus nerve at the level of the neck, delivered by implanted electrodes and operated by a subcutaneous generator. The mechanisms underlying the central effects of VNS are still not fully understood. The vagus nerve is a major route of sensory visceral information to the brain arising from end organs and projecting to the nucleus of the tractus solitarius (NTS) which projects to the dorsal raphe nucleus, parabrachial nucleus (PBN) and the locus coeruleus (LC) in the brainstem as well as to the amygdala, hypothalamus, thalamus and cortex (Takigawa and Mogenson, 1977; Ter Horst et al., 1989).

VNS can induce changes in activity in a number of brain regions including limbic system, prefrontal cortex, thalamus and cerebellum (Conway et al., 2013; Chae et al., 2003; Henry et al., 2004; Kosel et al., 2011; Nahas et al., 2007; Zobel et al., 2005). There is a growing body of evidence that antiepileptic and antidepressant effects of VNS result at least in part from a modulation of ascending monoaminergic pathways in the brain (see Krahl and Clark, 2012 for a review). In rats, chronic VNS produces an increased extracellular norepinephrine levels in prefrontal cortex and hippocampus as well as increased extracellular dopamine levels in prefrontal cortex and nucleus accumbens (Manta et al., 2009, 2013; Roosevelt et al., 2006). Lesions to the LC, the main source of forebrain noradrenergic neuromodulation, prevent antidepressant-like effects of VNS in animals (Grimonprez et al., 2015).

Investigations on VNS would profit from the development of reliable biomarkers to help monitor and predict its effects. VNS can affect EEG (Koo, 2001; Marrosu et al., 2005) but its effects on basal EEG independent of epileptic activity are unclear

(Hammond et al., 1992a, 1992b; Salinsky and Burchiel, 1993). VNS affects autonomic activity, as it has been reported to increase cardiac sympathetic activity in patients suffering from refractory epilepsy (Jansen et al., 2011). Also, electrical stimulation of the afferent vagus nerve in rats gives rise to bilateral intensity-dependent pupil dilation (Bianca and Komisaruk, 2007). The effects of VNS on human pupillary activity have yet to be examined.

The aim of the present study was to examine pupil activity as a marker of the effects of VNS on human patients. Pupillometry has long been recognized as a simple non-invasive technique sensitive to autonomic modulation (Bremner, 2009; Loewenfeld and Lowenstein, 1993). Pupil diameter is under a dual autonomic innervation. The parasympathetic control of the pupil involves fibers projecting from the Edinger-Westphal (EW) nucleus to the ciliary ganglion (CG), and finally to the iris sphincter muscle, while the sympathetic control of the pupil consists of fibers projecting from the posterior hypothalamus to the spinal cord to the superior cervical ganglion, and finally to the dilator muscle. Two brainstem nuclei that are modulated by VNS (PBN and LC) project to the cholinergic part of the EW nucleus controlling the pupil (Akert et al, 1980; Berridge and Waterhouse, 2003; Breen et al., 1983; Bremner, 2009; Kozicz et al., 2011). Also, pupil diameter has been shown to correlate with mesencephalic activity in the region of the LC in humans (Murphy et al., 2014). The resting diameter of the pupil, as well as its reactivity during the light reflex could thus provide valuable information on the effects of VNS on the autonomic nervous system, as well as providing a marker of brainstem modulation by VNS.

2. Material and methods

2.1 Participants

Thirty-four subjects (22 with refractory epilepsy, 12 with refractory depression) treated with VNS therapy were recruited for the study. Inclusion criteria were: being

actively treated with VNS therapy; being able to detect the presence of the trains of stimulation through throat sensations as, until now, it is the only reliable way to determine when the stimulation is active; having normal or corrected-to-normal vision; and being able to refrain from blinking for a few seconds. Exclusion criteria included the presence of an eye disease, the use of an anticholinergic or psychostimulant medication, as these are known to affect pupil measures (Bye et al., 1979; Hamilton et al., 1983; Hou et al., 2005). Participants were asked to refrain from smoking, as nicotine is a cholinergic nicotinic agonist that causes pupil constriction (Lie and Domino, 1999). Participants were also asked to refrain from drinking coffee for four hours before testing. While caffeine effects on pupil are less well documented in the literature, its consumption could lead to mydriasis by increasing the level of arousal, as it is a central nervous system stimulant. All participants were tested in the morning hours (9:00 a.m.-12:00 p.m). If patients met one of these exclusion criteria, a shorter version of the task was administered and their results were excluded from the study. Five patients with depression and eight patients with epilepsy were excluded, as they did not meet the inclusion criteria: 7 patients could not reliably detect the stimulation, 4 patients could not refrain from blinking and 2 were using an anticholinergic agent. Thus, data from twenty-one subjects (14 with epilepsy and 7 with major depression) were analyzed.

Records including physician's notes, seizure diaries and clinical scores were reviewed for all patients. Measures used for symptom improvement were the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) for patients suffering from depression and medical records of seizure frequency for patients suffering from epilepsy. Symptom improvement was calculated as the percentage difference between baseline score (before VNS implantation) on either the MADRS scale or the seizure frequency record, and the score on the day of the testing session. All participants provided written informed consent prior to the investigation.

2.2 Experimental procedure

VNS was administered through a Cyberonics model 102 pulse generator (Cyberonics Inc., Houston, TX) consisting of a subcutaneous generator delivering automatic chronic intermittent stimulation through helicoidal electrodes around the left vagus nerve at the level of the neck. The stimulation parameters employed were those commonly used for epilepsy and depression (pulse width: 250-500 μ s; frequency: 20-30 Hz; intensity: 0.25-2.25 mA). Active VNS therapy was delivered according to recommendations by Groves and Brown (2005) and Heck et al., (2002), with activation initiated at a 0.25 mA current and gradually increased in increments of 0.25mA, depending on tolerability (throat pain or coughing) and after a few weeks when tolerance increases, intensity was increased to the highest comfortable setting within the FDA approved range. VNS was administered using a continuous cyclic pattern consisting of periods of 30 s ON stimulation alternating with periods of 3-5 min OFF stimulation. As VNS was administered automatically by the subcutaneous generator, stimulation onset was indicated by the patient who reported the onset of throat sensations produced by the VNS with a small finger movement. As VNS is an adjunctive long-term treatment, subjects received stable concomitant medication including antidepressants, anticonvulsants, antipsychotics and anxiolytics (see Table 1).

Testing took place in a dark and quiet room with low ambient lighting (340 lx) from above the subject's head and after 5-min of adaptation to the ambient lighting. We deliberately chose to perform pupillary measures under low lighting instead of complete darkness as a compromise: A dark adapted maximal pupil size may produce a larger light reflex but may also produce a ceiling effect in baseline pupil size, while normal lighting reduces the size of the light reflex.

During the task, participants sat in front of a black computer screen situated at a distance of 50 cm. Each trial lasted for 3.95 s and consisted of a fixation cross appearing on the screen. The experimenter warned the subject that the trial would start and pushed the response button. Then, the fixation cross disappeared from the screen as the recording started. After 1.5 s, a white disk (luminance of 17.65 cd/m², visual angle of 4.47°, 10 cm diameter) appeared in the center of the screen for 500 ms. Pupillary recordings terminated 1.95 s after stimulus offset. Participants were told to keep their head still, to maintain their gaze on the fixation mark and to refrain from blinking until the end of the trial (3.95 s). A 5-s pause was inserted at the end of each trial for the pupil to recover from the constriction and to allow the patient time to blink.

The experimental testing consisted of two parts including four identical blocks of three light stimuli. Two blocks were performed during VNS (ON condition) and two blocks during pauses between VNS periods (OFF condition). A maximum of 3 trials was presented during each 30-s stimulation period. Between 10 and 15 min were necessary to complete the 12 trials. Subjects were randomly assigned to start either with the ON condition or with the OFF condition.

2.3 Apparatus

Stimulus presentation and recording was controlled using E-Prime software (version 1.1), running on a Microsoft Windows operating system. Pupillary responses from the left eye, ipsilateral to the vagal stimulation, were recorded with an infrared pupil tracking system (ISCAN, Model RK-7261, spatial resolution: 0.01 mm, temporal resolution: 16ms) connected to a video camera and infrared diode mounted on an adjustable head cap. Pupil diameter was digitized at 60 Hz and data were collected with ISCAN raw eye movement data acquisition software (version 3.55).

2.4 Data processing

Individual pupil recordings were edited for blink artifacts and corrected using linear interpolation when possible, or rejected. In total, 9 % of the trials were discarded from the results due to artifacts or errors. Data were smoothed using a nine-point average filter. Pupillary responses were averaged for each participant. Pupillary parameters were extracted from averaged pupillary responses. Resting pupil diameter was computed for each trial by averaging pupil diameter during 1.0 s before the onset of the stimulus. Other pupillary measures included latency of onset of constriction (time of maximal acceleration of pupil constriction), latency of peak constriction, constriction amplitude (difference between minimal pupil diameter and average resting pupil size), maximum constriction velocity (VCmax) and maximum constriction acceleration (ACmax). VCmax and ACmax are selectively sensitive to parasympathetic activity (Keivanidou et al., 2010; Yamajii et al., 2000). Measures selectively sensitive to sympathetic activity were also examined including 75% amplitude recovery time (latency at which amplitude recovers to 75% of resting diameter), and recovery amplitude after 2.4 s as suggested by Yamaji (difference between resting diameter and diameter 2.4 s after the onset of the light stimulus) (Lowenfeld and Lowenstein, 1993; Yamaji et al., 2000).

Analyses were performed using IBM SPSS Statistics Version 21 (IBM Corporation, Armonk, NY). A repeated-measures MANOVA was used to test the differences between the scores of each patient during OFF and ON periods in resting pupil diameter, latency of onset of constriction, latency of peak constriction, constriction amplitude, maximum constriction velocity, maximum constriction acceleration, 75% amplitude recovery time and recovery amplitude after 2.4 s. Pearson correlation coefficients were used to examine the association between pupillary measures and measures of symptom improvement, medication and stimulation intensity.

3. Results

Clinical and demographic data on patients are presented in Table 1. The mean age was 41.0 yrs. (S.D. = 11.1 yrs) and patients in the epilepsy group were slightly but significantly younger (mean age = 36.9 yrs) than those in the depression group (mean age = 49.1 yrs), ($t(19) = 2.7, p = .013$, partial $\eta^2 = 0.28$). Mean stimulation intensity was 1.2 mA (0.25 – 2.25) and the two patient groups did not differ significantly on this parameter ($t(19) = -.696, p = .495$). The amount of time that patients had received VNS varied between 1 day and 38 months (mean: 11.7 months) and was not significantly different in the two patient groups ($t(19) = 1.06, p = 0.30$). Symptom improvement was stable after 3 months of VNS and was not evaluated in four patients who only had one day of VNS. In the remaining patients, symptom improvement was not significantly different in the two patient groups ($t(14) = 1.04, p = 0.31$).

The effects of VNS on pupillary measures are shown in Table 2 and Fig. 1. A repeated measures MANOVA was performed on pupillary measures in ON and OFF periods. There was a significant main effect of stimulation period, ($F(8,11) = 4.08, p = .017$, partial $\eta^2 = 0.70$). Resting pupil diameter was significantly larger during the ON condition (5.77 mm \pm 1.24) than during the OFF condition (5.51 mm \pm 1.2), ($t(1) = 29.02, p < .001$, partial $\eta^2 = 0.62$). There was no significant difference between ON and OFF periods on the latency of onset of constriction ($t(1) = 0.569, p = .46$), the latency of peak constriction ($t(1) = 0.401, p = .53$), constriction amplitude ($t(1) = 2.24, p = .15$, partial $\eta^2 = 0.11$), VCmax ($t(1) = 0.207, p = .65$), ACmax ($t(1) = 0.43, p = .53$), 75% amplitude recovery time ($t(1) = 0.34, p = .57$) and recovery amplitude ($t(1) = 0.252, p = .62$). There was no significant difference in the resting pupil diameter between the two patient groups in both ON and OFF conditions ($p = .94$ and $p = .85$, respectively).

We examined the effects of stimulation intensity on pupil measures and none of the measures were significantly correlated with stimulation intensity. Also, we investigated the relation between the percentage of symptom improvement (seizure frequency and severity of depression symptoms) and pupillary measures in patients who had received at least one month of VNS, and none of the correlations were significant. Since the medication was highly associated with group membership (anticonvulsants in epileptics, antidepressants in depression patients), we could not verify the association between pupil measures and most medications except for benzodiazepines, and patients taking benzodiazepines did not differ significantly on any of the pupillary measures from patients who did not.

4. Discussion

The primary goal of this study was to examine the pupillary effects of VNS. The results indicate that compared to periods without VNS, periods with VNS showed significant increases in resting pupillary diameter. This increase cannot be attributed to medication or changes in symptomatology, as these factors did not change between consecutive ON and OFF stimulation intervals. Also, the effect is not linked to variations in attention or vigilance between the two conditions, as patients were concentrated on the same task of controlling their gaze and inhibiting blinking in the two conditions.

The increase in resting pupil size confirms previous data in rats showing that acute stimulation of the vagus nerve produces an increase in resting pupil diameter (Bianca and Komisaruk, 2007). The amount of change in resting pupil diameter observed here during clinical VNS averaged 0.23 mm which is comparable to changes observed with venlafaxine, an antidepressant with serotonin and noradrenaline uptake inhibiting properties (Bitsios et al., 1999). Individual differences were significant,

which is expected considering the large inter-individual variability in clinical history, pathophysiology and medication among the patients.

We did not find a significant correlation between VNS current intensity and pupillary measures. Acute VNS can affect pupil size in an intensity-dependent manner in rats (Bianca and Komisaruk, 2007). Our small sample size and our somewhat restricted intensity range (0.25 mA – 2.25 mA) may have prevented finding a correlation between intensity and pupil measures. The adequate way to test an intensity effect would be to test the same patient at a number of intensities with long recovery periods between ON and OFF phases, a procedure that could not be done here. Dose or rate dependent effects of VNS have been found in frontal cortex and hypothalamus using fMRI (Lomarev et al., 2002). The range of intensities examined in the present study was motivated by the clinical response and may not have been sufficient in the context of significant individual differences.

An increase in resting pupil diameter could be caused by a shift of autonomic balance toward a sympathetic activation or a parasympathetic inhibition (Lowenfeld and Lowenstein, 1993). In rats, acute VNS appears to affect resting pupil size mainly through parasympathetic inhibition (Bianca and Komisaruk, 2007).

VNS could affect resting pupil diameter through several routes. The main target of the vagus nerve, the NTS, has widespread projections to nuclei affecting autonomic function including the hypothalamus, nucleus paragigantocellularis, LC, and PBN. The LC is an important autonomic regulation center as it is the major noradrenergic nucleus (Aston-Jones et al., 1986). The LC can modulate both sympathetic and parasympathetic outflow to the pupil (Koss, 1986; Szabadi, 2012; Szabadi, 2013). The effect of VNS on resting pupil diameter may also follow more indirect routes involving hypothalamic, limbic or even cortical activation.

VNS did not have a significant effect on the amplitude or latency of the light reflex in the present study. This may be linked to the light parameters used here as the pupillary light reflex is affected by stimulus intensity and resting pupil size (Ellis, 1981). Dark adaptation and higher flash intensities may help reveal small effects of VNS on the light reflex. Another possibility is that VNS may have multiple effects on light reflex circuitry and that some of these effects may cancel each other. The pupillary light reflex involves a direct and an indirect pathway: In the direct pathway, the light reaching the retina stimulates the olivary pretectal nucleus, then the EW nucleus and finally the CG. In the indirect pathway, two hypothalamic nuclei are stimulated, the suprachiasmatic nucleus and the ventrolateral preoptic nucleus, which are both connected to the LC nucleus (Klooster and Vrensen, 1998; Szabadi, 2012). Light also inhibits sympathetic activity through the paraventricular hypothalamus (Szabadi, 2012).

The present data suggest that the pupil is sensitive to the acute effects of VNS in humans. Unfortunately, we did not find any relation between the percentage of symptom improvement and pupillary measures. As we did not test patients before the onset of the stimulation, it cannot be ruled out that pre-operative pupillometric measures of autonomic functioning can help predict treatment response. In a related study on VNS refractory depression patients, we observed that clinical symptom improvement was predicted by preoperative cognitive measures (Desbeaumes Jodoin et al., submitted).

The results should be interpreted in light of inherent limits of this type of study. All patients were on medication during the testing session. Although we could not find significant effects of different classes of medication, some medications may increase the variability of the pupil measures and reduce the effects observed. Some antidepressants such as venlafaxine can increase resting pupil diameter, as well as reduce the amplitude and recovery time of pupillary light reflex (Bitsios et al., 1999).

Benzodiazepines may also attenuate the effects of VNS on the light reflex (Safran, 1984). However, patients were tested ON and OFF stimulation while the medication remained constant.

VNS was used in our patients as a chronic treatment, therefore it is possible that residual effects of stimulation were still present during the VNS-OFF periods (5 min), as activation of brainstem structures might last for longer than the time of the stimulation. This may have reduced some of the differences between ON and OFF periods. Also, although we did not find an effect of VNS duration on the pupil measures, additional studies are needed to verify if the observed pupillary effects change over many years of chronic VNS. Longitudinal research will be necessary to better evaluate the potential role of pupillometry as a marker of VNS treatment, or as a prognostic measure in patients referred for VNS implantation.

Acknowledgments

The authors would like to thank Maxime Philibert PhD and Alain Bouthillier MD for their collaboration, and Sylvie Tieu BSc RN, for her assistance in clinical data collection. The authors declare no competing financial interests.

References

- Akert, K., Glicksman, M.A., Lang, W., Grob, P., Huber, A., 1980. The Edinger-Westphal nucleus in the monkey. A retrograde tracer study. *Brain Res* 184, 491-498.
- Aston-Jones, G., Ennis, M., Pieribone, V.A., Nickell, W.T., Shipley, M.T., 1986. The brain nucleus locus coeruleus: restricted afferent control of a broad efferent network. *Science* 234, 734-737.
- Ben-Menachem, E., Mañon-Espaillet, R., Ristanovic, R., Wilder, B.J., Stefan, H., Mirza, W., Tarver, W.B., Wernicke, J.F., 1994. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 35, 616-626.
- Berridge, C.W., Waterhouse, B.D., 2003. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 42, 33-84.
- Bianca, R., Komisaruk, B.R., 2007. Pupil dilatation in response to vagal afferent electrical stimulation is mediated by inhibition of parasympathetic outflow in the rat. *Brain Res.* 1177, 29-36.
- Bitsios, P., Szabadi, E., Bradshaw, C.M., 1999. Comparison of the effects of venlafaxine, paroxetine and desipramine on the pupillary light reflex in man. *Psychopharmacology (Berl)* 143, 286-292.
- Breen, L.A., Burde, R.M., Loewy, A.D., 1983. Brainstem connections to the Edinger-Westphal nucleus of the cat: a retrograde tracer study. *Brain Res.* 261, 303-306.
- Bremner, F., 2009. Pupil evaluation as a test for autonomic disorders. *Clin. Auton. Res.* 19, 88-101.
- Bye, C.E., Clubley, M., Henson, T., Peck, A.W., Smith, S.A., Smith, S.E., 1979. Changes in the human light reflex as a measure of the anticholinergic effects of drugs. A comparison with other measures. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 15, 21-25.

- Chae, J.H., Nahas, Z., Lomarev, M., Denslow, S., Lorberbaum, J.P., Bohning, D.E., George, M.S., 2003. A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). *J Psychiatry Res.* 37, 443-455.
- Conway, C.R., Chibnall, J.T., Gebara, M.A., Price, J.L., Snyder, A.Z., Mintun, M.A., Craig, A.D., Cornell, M.E., Perantie, D.C., Giuffra, L.A., Bucholz, R.D., Sheline, Y.I., 2013. Association of cerebral metabolic activity changes with vagus nerve stimulation antidepressant response in treatment-resistant depression. *Brain Stimul.* 6, 788-797.
- Desbeaumes Jodoin, V., Richer, F., LaGarde, E., Fournier-Gosselin, M.-P., Lespérance, P., 2015. Chronic vagus nerve stimulation in treatment refractory depression: long-term cognitive effects. Manuscript in preparation.
- Elger, G., Hoppe, C., Falkai, P., Rush, A.J., Elger, C.E., 2000. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 42, 203-210.
- Ellis, C.J., 1981. The pupillary light reflex in normal subjects. *Br. J. Ophthalmol.* 65, 754-759.
- Grimonprez, A., Raedt, R., Portelli, J., Dauwe, I., Larsen, L.E., Bouckaert, C., Delbeke, J., Carrette, E., Meurs, A., De Herdt, V., Boone, P., Vonck, K., 2015. The antidepressant-like effect of vagus nerve stimulation is mediated through the locus coeruleus. *J. Psychiatr. Res.* 68, 1-7.
- Groves, D.A., Brown, V.J., 2005. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 29, 493-500.
- Hamilton, M.J., Smith, P.R., Peck, A.W., 1983. Effects of bupropion, nomifensine and dexamphetamine on performance, subjective feelings, autonomic variables and electroencephalogram in healthy volunteers. *Br. J. Pharmacol.* 15, 367-374.
- Hammond, E.J., Uthman, B.M., Reid, S.A., Wilder, B.J., 1992a. Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: I. EEG effects. *Epilepsia* 33, 1013-1020.

- Hammond, E.J., Uthman, B.M., Reid, S.A., Wilder, B.J., 1992b. Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: II. Evoked potentials. *Epilepsia* 33, 1021-1028.
- Heck, C., Helmers, S.L., DeGiorgio, C.M., 2002. Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: scientific basis and recommendations for use. *Neurology* 59, S31-S37.
- Henry, T.R., Bakay, R.A., Pennell, P.B., Epstein, C.M., Votaw., J.R., 2004. Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: II. prolonged effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 45, 1064-1070.
- Hou, R.H., Freeman, C., Langley, R.W., Szabadi, E., Bradshaw, C.M., 2005. Does modafinil activate the locus coeruleus in man? Comparison of modafinil and clonidine on arousal and autonomic functions in human volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 181, 537-549.
- Jansen, K., Vandeput, S., Milosevic, M., Ceulemans, B., Van Huffel, S., Brown, L., Penders, J., Lagae, L., 2011. Autonomic effects of refractory epilepsy on heart rate variability in children: influence of intermittent vagus nerve stimulation. *Dev. Med. Child Neurol.* 53, 1143-1149.
- Keivanidou, A., Fotiou, D., Arnaoutoglou, C., Arnaoutoglou, M., Fotiou, F., Karlovasitou, A., 2010. Evaluation of autonomic imbalance in patients with heart failure: a preliminary study of pupillomotor function. *Cardio. J.* 17, 65-72.
- Klooster, J., Vrensen, G.F., 1998. New indirect pathways subserving the pupillary light reflex: projections of the accessory oculomotor nuclei and the periaqueductal gray to the Edinger-Westphal nucleus and the thoracic spinal cord in rats. *Anat. Embryol. (Berl)* 198 (2), 123-132.
- Koo, B., 2001. EEG changes with vagus nerve stimulation. *J. Clin. Neurophysiol.* 18, 434-441.
- Kosel, M., Brockmann, H., Frick, C., Zobel, A., Schlaepfer, T.E., 2011. Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression increases regional

- cerebral blood flow in the dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Res.* 191, 153-159.
- Koss, M.C., 1986. Pupillary dilation as an index of central nervous system alpha 2-adrenoceptor activation. *J. Pharmacol. Methods* 15, 1-19.
- Kozicz, T., Bittencourt, J.C., May, P.J., Reiner, A., Gamlin, P.D., Palkovits, M., Horn, A.K., Toledo, C.A., Ryabinin, A.E., 2011. The Edinger-Westphal nucleus: a historical, structural, and functional perspective on a dichotomous terminology. *J. Comp. Neurol.* 519, 1413-1434.
- Krahl, S.E., Clark, K.B., 2012. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of central mechanisms. *Surg. Neurol. Int* 3, S255-259.
- Lie, T.C., Domino, E.F., 1999. Effects of tobacco smoking on the human pupil. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 37, 184-188.
- Lomarev, M., Denslow, S., Nahas, Z., Chae, J.H., George, M.S., Bohning, D.E., 2002. Vagus nerve stimulation (VNS) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency/dose dependent effects. *J. Psychiatry Res.* 36, 219-227.
- Lowenfeld, I.E., Lowenstein, O., 1993. The pupil: anatomy, physiology, and clinical applications. Detroit, Michigan: Wayne State University Press.
- Manta, S., Dong, J., Debonnel, G., Blier, P., 2009. Enhancement of the function of rat serotonin and norepinephrine neurons by sustained vagus nerve stimulation. *J. Psychiatry Neurosci.* 34, 272-280.
- Manta, S., El Mansari, M., Debonnel, G., Blier, P., 2013. Electrophysiological and neurochemical effects of long-term vagus nerve stimulation on the rat monoaminergic systems. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 16, 459-470.
- Marrosu, F., Santoni, F., Puligheddu, M., Barberini, L., Maleci, A., Ennas, F., Mascia, M., Zanetti, g., Tuveri, A., Biggio, G., 2005. Increase in 20-50 Hz (gamma frequencies) power spectrum and synchronization after chronic vagal nerve stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 116, 2026-2036.

- Murphy, P.R., O'Connell, R.G., O'Sullivan, M., Robertson, I.H., Balsters, J.H., 2014. Pupil diameter covaries with BOLD activity in human locus coeruleus. *Hum. Brain Mapp* 35, 4140-4154.
- Nahas, Z., Teneback, C., Chae, J.H., Mu, Q., Molnar, C., Kozel, F.A., Walker, J., Anderson, B., Koola, J., Kose, S., Lomarev, M., Bohning, D.E., George, M.S., 2007. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 32, 1649-1660.
- Roosevelt, R.W., Smith, D.C., Clough, R.W., Jensen, R.A., Browning, R.A., 2006. Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. *Brain Res.* 1119, 124-132.
- Rush, A.J., George, M.S., Sackeim, H.A., Marangell, L.B., Husain, M.M., Giller, C., Nahas, Z., Haines, S., Simpson, R.K., Jr., Goodman, R., 2000. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol. Psychiatry* 47, 276-286.
- Safran, A.B., 1984. Effects of centrally depressant drugs on pupillary function: significance for normal and diseased subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 18, 91S-93S.
- Salinsky, M.C., Burchiel K.J., 1993. Vagus nerve stimulation has no effect on awake EEG rhythms in humans. *Epilepsia* 34, 299-304.
- Szabadi, E., 2012. Modulation of physiological reflexes by pain: role of the locus coeruleus. *Front. Integr. Neurosci.* 6, 94.
- Szabadi, E., 2013. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *J. Psychopharmacol.* 27, 659-693.
- Takigawa, M., Mogenson, G.J., 1977. A study of inputs to antidromically identified neurons of the locus coeruleus. *Brain Res.* 135, 217-230.
- Ter Horst, G.J., de Boer, P., Luiten, P.G., van Willigen, J.D., 1989. Ascending projections from the solitary tract nucleus to the hypothalamus. A Phaseolus vulgaris lectin tracing study in the rat. *Neuroscience* 31, 785-797.

- Yamaji, K., Hirata, Y., Usui, S., 2000. A method for monitoring autonomic nervous activity by pupillary flash response. *Systems and computers in Japan* 31, 2447-2456.
- Zobel, A., Joe, A., Freymann, N., Clusmann, H., Schramm, J., Reinhardt, M., Biersack, H.J., Maier, W., Broich, K., 2005. Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach. *Psychiatry Res.* 139, 165-179.

Table 1. Patient data

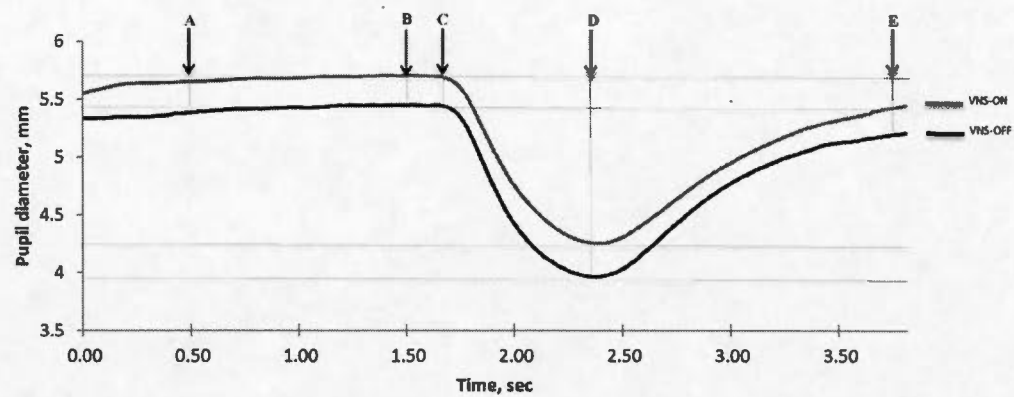
Subject n°	Age	Sex	Stimulation duration (months)	% improvement	VNS current output (mA)	ON-OFF difference in resting pupil diameter	Medication
Depression							
1	35	F	3	26	0.75	0.07	Nortriptyline, Lamotrigine, Propanolol, Quetiapine
2	49	F	6	46	1.50	0.29	Duloxetine, Nortriptyline, Bromazepam
3	54	M	1	38	0.75	0.27	Escitalopram, Clonazepam
4	49	F	24	48	1.75	0.22	Venlafaxine, Lamotrigine, Quetiapine, Mirtazapine, Oxazepam, Pregabalin
5	44	F	1	92	0.25	0.05	Lithium, Citalopram, Carbamazepine
6	57	M	6	67	1.00	0.74	Moclobemide, Zopiclone, Zolmitriptan
7	56	M	12	56	1.75	0.26	Moclobemide, Lamotrigine
Group average	49.1 ± 7.7		7.6 ± 8.2	53.3 ± 21.4	1.1 ± 0.6	0.27 ± 0.2	
Epilepsy							
8	23	M	13	88	2.00	0.09	Carbamazepine, Levetiracetam, Lamotrigine, Nitrazepam
9	38	F	3	33	1.00	0.15	Venlafaxine, Levetiracetam, Clonazepam, Diazepam
10	53	F	29	50	1.75	0.02	Nitrazepam, Citalopram, Phenobarbital, Lorazepam
11	37	F	22	50	2.25	-0.18	Lacosamide, Clobazam, Phenytoine, Lamotrigine
12	38	F	2	-	0.75	0.22	Lamotrigine, Clonazepam, Valproic acid, Escitalopram
13	26	M	7	75	1.75	0.52	Valproic acid, Phenytoin, Rufinamide, Clobazam, Pregabalin, Lacosamide
14	50	M	0	n/a	0.50	0.35	Lacosamide, Rufinamide, Oxcarbazepine, Clonazepam
15	42	F	0	n/a	1.25	0.31	Clobazam, Carbamazepine
16	36	M	0	n/a	0.50	0.27	Clobazam, Lacosamide, Carbamazepine
17	37	M	0	n/a	0.75	0.45	Levetiracetam, Carbamazepine, Clonazepam
18	32	F	38	50	1.25	-0.09	Carbamazepine
19	55	F	36	60	1.50	-0.06	Lacosamide, Carbamazepine, Lorazepam
20	24	F	20	75	1.25	0.62	Oxcarbazepine
21	26	F	22	100	1.50	0.3	Phenobarbital, Clobazam
group average	36.9 ± 10.4		13.7 ± 14	64.6 ± 21.4	1.3 ± 0.5	0.21 ± 0.2	

F: female; M: male. n/a: these patients were tested less than 24 h after the initiation of stimulation and their clinical improvement could not be evaluated.

Table 2. Pupil measures (\pm standard deviation) in VNS-ON and VNS-OFF periods

Pupillary measures	OFF	ON	<i>p</i> value
Resting pupil diameter (mm)	5.5 \pm 1.1	5.72 \pm 1.22	< 0.001
Latency (to onset of constriction) (s)	0.25 \pm 0.35	0.25 \pm 0.05	0.46
Latency to peak constriction (s)	0.86 \pm 0.08	0.87 \pm 0.09	0.53
Constriction amplitude (mm)	1.49 \pm 0.47	1.44 \pm 0.50	0.15
VCmax (mm/s)	-3.76 \pm 1.4	-3.80 \pm 1.42	0.65
ACmax (mm/s ²)	-20.64 \pm 8.22	-19.77 \pm 8.12	0.53
75% amplitude recovery time (s)	3.44 \pm 0.38	3.34 \pm 0.75	0.57
Recovery amplitude (mm)	-0.31 \pm 0.26	-0.32 \pm 0.23	0.62

Fig. 1. Average pupillary responses in ON and OFF VNS conditions.



A baseline recording; B onset of light stimulus; C latency; D latency to peak constriction; E recovery amplitude (2.4 s after stimulus onset)

CHAPITRE V

DISCUSSION

La présente thèse visait à étudier les aspects cognitifs, affectifs et physiologiques de la SNV. La première étude tentait de mesurer les effets de la SNV sur la cognition de sujets souffrant de dépression réfractaire, tout en observant la relation entre l'amélioration des symptômes dépressifs et le profil cognitif préopératoire. La deuxième étude tentait de qualifier l'impact de la SNV sur le système nerveux autonome humain grâce à des mesures pupillaires, tout en évaluant la réactivité pupillaire comme marqueur de la réponse à la SNV.

5.1 PREMIÈRE ÉTUDE

La première étude avait pour objectif d'étudier de façon longitudinale les changements cognitifs reliés à la SNV chez une population de sujets souffrant de dépression réfractaire, ainsi que d'observer le lien entre la réponse clinique et le profil cognitif des participants. De façon générale, les résultats de cette étude montrent que la SNV a des effets bénéfiques sur la cognition. En effet, tous les sujets implantés ont montré des améliorations cognitives significatives et stables dans le temps, au plan de la mémoire auditivo-verbale (apprentissage et rappel libre différé), la mémoire visuospatiale, la fluence verbale phonémique, la vitesse psychomotrice/traitement de l'information et les fonctions exécutives (inhibition). Ces améliorations cognitives pouvaient être rapides, soit un mois après la mise en marche du stimulateur, ou plus progressives. Les améliorations cognitives les plus rapides étaient observables en apprentissage verbal (total de mots encodés) et sur le rappel différé, ainsi qu'en mémoire visuospatiale (rappel libre différé). Les études rapportent que l'on observe souvent une amélioration des fonctions mnésiques après la rémission des symptômes cliniques, en particulier au plan de l'apprentissage verbal et de la reconnaissance en

mémoire visuospatiale (Biringer et al., 2007; Boeker et al., 2012). Certains aspects de la mémoire pourraient être très sensibles à l'état clinique des patients, tandis que d'autres déficits des fonctions cognitives comme l'attention ou encore les fonctions exécutives pourraient faire partie du phénotype de la dépression (Biringer et al., 2007; Douglas et Porter, 2009). Selon la littérature, les troubles de l'attention, de la vitesse psychomotrice et des fonctions exécutives s'améliorent dans le temps, mais pourraient être moins sensibles à l'état clinique de la dépression et par conséquent persister encore après plusieurs mois de rémission clinique (Baune et al., 2010; Rock, Roiser, Riedel et Blackwell, 2014).

Les effets de la SNV sur la cognition restent controversés (Vonck et al., 2014). La plupart des études sur les effets de la SNV ont été conduites avec des patients épileptiques (Clark, Naritoku, Smith, Browning et Jensen, 1999; Dodrill et Morris, 2001; Hallböök et al., 2005; Helmstaedter, Hoppe et Elger, 2001; Hoppe, Helmstaedter, Schermann et Elger, 2001). Il est difficile de comparer les résultats de notre étude avec ceux obtenus chez des personnes souffrant d'épilepsie réfractaire. En effet, si certaines études n'ont montré aucun effet de la SNV sur les fonctions cognitives, l'absence de résultat peut être attribuable aux dommages cérébraux de l'épilepsie réfractaire qui peuvent être plus sévères et permanents que ceux de la dépression résistante, car ils ont parfois des répercussions sur les fonctions intellectuelles (Jokeit et Ebner, 1999; Vingerhoets, 2006). D'autres facteurs peuvent être aussi impliqués dans les troubles cognitifs liés à l'épilepsie, dont: la sévérité et la chronicité de l'épilepsie, la localisation de la région épileptogène, le type et la fréquence des crises d'épilepsie, l'âge au début de la maladie, les effets secondaires de la médication antiépileptique (sédation, troubles de l'attention et de la mémoire), ainsi que les effets ajoutés de la polypharmacie (Carreño, Donaire et Sánchez-Carpintero, 2008; Dodrill et Morris, 2001; Hoppe, Helmstaedter, Schermann et Elger, 2001; Mula, 2012; Strauss et al., 1995). Malgré l'hétérogénéité des différents types d'épilepsie réfractaire, des déficits au plan de la mémoire, de l'attention et des

fonctions exécutives sont observables chez la plupart des patients épileptiques (Carreño, Donaire et Sánchez-Carpintero, 2008; Lippé et Lassonde, 2004).

Une seule étude SNV (Sackeim et al., 2001b) a été conduite chez des participants souffrant de dépression réfractaire. Leurs résultats, après 10 semaines de traitement, montraient des améliorations au plan de la vitesse psychomotrice, des fonctions exécutives et de la fluidité verbale, ce qui corrobore nos résultats sur le long terme. Par contre, Sackeim et son équipe ne semblaient pas observer d'amélioration au plan de la mémoire. Dans notre étude, les améliorations significatives 3 mois après le début de la SNV se limitaient à la mémoire verbale et visuospatiale et à la fluence verbale. Une des raisons pouvant expliquer cette différence de résultats pourrait être la tâche utilisée pour évaluer la mémoire. La mesure de mémoire verbale utilisée dans notre étude était le test d'apprentissage auditivo-verbal de Rey, tandis que Sackeim et ses collègues ont utilisé le Buschke Selective Reminding Test (BSRT) (Buschke et Fuld, 1974). Le principe de base de ces deux mesures est le même, l'apprentissage d'une liste de mots par répétition. Néanmoins, ces tâches présentent quelques différences importantes. En effet, dans le test d'apprentissage auditivo-verbal de Rey, la liste de mot est répétée au complet à chaque essai, tandis que dans le BSRT, seuls les mots non restitués pendant le rappel libre sont répétés. Le test d'apprentissage auditivo-verbal de Rey pourrait, par conséquent, être plus exigeant que le BSRT au plan de la charge attentionnelle, exécutive et mnésique, puisque la liste est présentée au complet à chaque essai. Dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser le test d'apprentissage auditivo-verbal de Rey comme mesure de mémoire verbale, car cette tâche est reconnue comme étant une mesure très fiable pour des mesures répétées, en autant que des versions alternatives soient utilisées (Lemay, Bédard, Rouleau et Tremblay, 2004). De plus, l'apprentissage verbal total et le rappel libre après délai semblent être les scores les plus fiables du test d'apprentissage auditivo-verbal de Rey (Lemay, Bédard, Rouleau et Tremblay, 2004). Des améliorations de la mémoire (apprentissage et rappel différé) ont également été observées dans une étude de

stimulation intracérébrale pour le traitement de la dépression réfractaire, où le RAVLT était utilisé comme mesure de mémoire verbale (Serra-Blasco et al., 2015). Le RAVLT est un test de mémoire sensible au dysfonctionnement hippocampique (Loring et al., 2008). Il est également possible que le RAVLT soit une mesure sensible au dysfonctionnement frontal et détecte des changements plus rapidement que d'autres mesures (ex : fluence verbale, test de substitution de symboles, tâche de Stroop). Selon Bosch (2013) les mesures d'apprentissage verbal et de rappel libre après délai du RAVLT corrélaient avec le métabolisme du glucose cérébral régional du cortex dorsolatéral préfrontal. Le RAVLT est également un test sensible à la quantité de liaison avec les récepteurs D2 dans le lobe frontal et dans l'hippocampe (Takahashi et al., 2007).

La dépression est l'un des troubles psychiatriques les plus sensibles à l'effet placebo. Dans les essais cliniques pharmacologiques menés en dépression, le taux de réponse à la médication est estimé à 45-70% et le taux de réponse placebo est estimé à 10-50%, ce qui démontre qu'il existe peu de différence entre la réponse au traitement actif et au placebo (Mora, Nestoriuc et Rief, 2011; Walsh, Seidman, Sysko et Gould, 2002). La réponse placebo est également importante dans les études de traitements non pharmacologiques de la dépression, comme la SMTr (Brunoni, Lopes, Kaptchuk et Fregni, 2009). Cependant, la réponse placebo dans des populations de patients réfractaires, telles qu'étudiées ici, est généralement plus faible (Brunoni, Lopes, Kaptchuk and Fregni, 2009).

Les études longitudinales en cognition sont souvent confrontées à l'effet d'apprentissage ou de pratique. En effet, le simple fait d'exposer un participant à une tâche cognitive à plusieurs reprises augmente le risque de voir sa performance s'améliorer, sans qu'il y ait de lien avec le traitement reçu. Dans l'étude 1, le risque d'effet de pratique était élevé entre le niveau de base et la première évaluation après le début de la stimulation, mais également tout au long de l'étude. La stabilité des

améliorations cognitives observées chez les participants SNV jusqu'à 24 mois après le début de leur stimulation permet également de diminuer la probabilité que les effets observés soient uniquement dus à un effet placebo ou encore à un effet de pratique, puisqu'il y avait 1 an entre les deux dernières mesures cognitives.

Les mécanismes de fonctionnement de la SNV sont encore mal compris. L'hippocampe et le cortex frontal participent activement à la mémoire de travail et à la récupération de la mémoire épisodique détaillée (Roozendaal, 2002; Wiltgen et al., 2010; Wingenfild et Wolf, 2011). L'amélioration de l'apprentissage verbal pourrait être compatible avec des modifications des processus d'attention, d'encodage et de récupération dans le cortex préfrontal ou dans l'hippocampe (Alexander, Stuss et Fansabedian, 2003; Baldo, Delis, Kramer et Shimamura, 2002).

Il a été proposé que la SNV pourrait modifier l'activité de différentes structures cérébrales, incluant le cortex insulaire, le cortex préfrontal et certaines structures limbiques via l'activation du LC (Conway et al., 2012b; Kosel, Brockmann, Frick, Zobel et Schlaepfer, 2011). Par exemple, la SNV peut via le LC, qui est la source principale de noradrénaline pour l'hippocampe, moduler l'efficacité de la transmission synaptique dans le gyrus denté et donner lieu à une facilitation de la potentialisation à long terme (Ura et al., 2013). L'effet antidépresseur de la SNV semble même être en grande partie produit via l'activation du LC (Grimonprez et al., 2015). Le LC joue également un rôle important dans la vigilance et l'allocation de l'attention. Grâce à ses nombreuses connexions avec les noyaux du tronc cérébral impliqués dans la vigilance, ainsi qu'avec le lobe frontal, le LC peut donner lieu à une augmentation de la vigilance corticale. En effet, l'activation des neurones du LC va donner lieu à la relâche de noradrénaline sur ses projections, incluant le tronc cérébral, le thalamus, le cortex frontal et les structures du système limbique, ce qui va faciliter le traitement de l'information sensorielle, la flexibilité mentale et d'autres fonctions exécutives, ainsi qu'améliorer la consolidation mnésique dans les structures

limbiques (Sara et Bouret, 2012). La particularité de la SNV semble être son effet activateur spécifique sur le LC, ce qui n'est pas observé avec d'autres antidépresseurs tels que la sertraline et la désipramine (Furmaga, Sadhu et Frazer, 2012).

Au plan affectif, les participants traités par SNV se sont améliorés sur l'échelle de symptomatologie dépressive Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) de 48% après un mois de stimulation, de 62% après 3 mois et de 67% après 12 mois. Le taux de réponse à 1 mois était de 53%, à 3 mois de 66%, à 6 mois de 73%. Les taux de réponse rapporté dans la littérature SNV en dépression sont généralement de 30-55% (Christmas, Steele, Tolomeo, Eljamel et Matthews, 2013 ; Cristancho, Cristancho, Baltuch, Thase et O'Reardon, 2011; Nahas et al., 2005 ; Schlaepfer et al., 2008). Dans notre étude, les améliorations cliniques sont restées stables pour une période de deux ans.

La SNV semble normaliser l'axe HHS chez certains patients déprimés non-mélancoliques (O'Keane, Dinan, Scott et Corcoran, 2005). Cette normalisation peut être le résultat d'une amélioration de l'activité de l'hippocampe ou du cortex préfrontal qui sont les principaux modulateurs de l'axe HHS. Nous n'avons malheureusement pas pu vérifier dans notre étude si les patients si la SNV normalisait l'axe HHS des participants qui montraient une anomalie de suppression du cortisol au DST. Nous avons vérifié si les patients ayant un résultat anormal au DST étaient différents des autres sur différentes mesures cliniques et cognitives et les deux groupes étaient similaires sur les différentes mesures cliniques et cognitives en pré-implantation.

Les résultats de la première étude indiquent que la SNV devrait être un traitement de choix pour les personnes souffrant de dépression réfractaire et de troubles cognitifs importants dus à la chronicité de la maladie. Les études récentes soulignent l'étendue des troubles cognitifs dans la dépression, pendant les épisodes dépressifs aigus, mais

aussi pendant les périodes de rémission clinique (Hasselbalch, Knorr, Hasselbalch, Gade et Kessing, 2012; Lin et al., 2014; Roca et al., 2015b; Stordal et al., 2004). En effet, la majorité des patients souffrant de dépression rapportent d'importantes difficultés attentionnelles et mnésiques. Les troubles cognitifs en dépression pourraient être un des facteurs majeurs de handicap en terme de fonctionnement général et des prédicteurs de rechute à court et moyen terme (Jaeger, Berns, Uzelac et Davis-Conway, 2006; Nierenberg et al., 2010). Par conséquent, il est nécessaire de tenir compte des déficits cognitifs des personnes souffrant de dépression lors du choix de leur traitement. Malheureusement, les traitements habituellement recommandés en dépression réfractaire, tels que les combinaisons médicamenteuses ou encore la thérapie électroconvulsive, démontrent peu de bénéfices au plan du fonctionnement cognitif et peuvent parfois avoir des effets néfastes à long terme (Biringer, Rongve et Lund, 2009; Lisanby, Maddox, Prudic, Devanand et Sackeim, 2000; Verwijk et al., 2012).

Le deuxième objectif de la première étude était d'étudier le lien entre le profil cognitif des participants avant l'implantation de la SNV et la réponse au traitement. Les résultats de la première étude suggèrent que certaines mesures dont le rappel en mémoire visuospatiale et le score de dépression de base pourraient prédire la réponse au traitement. La littérature montre actuellement que le profil cognitif des sujets serait corrélé avec la réponse à un traitement antidépresseur. En effet, certaines études montrent que les sujets ayant des troubles cognitifs plus sévères, incluant au plan des fonctions exécutives, du langage et de la mémoire de travail, auraient tendance à moins bien répondre à un traitement par ISRS (Bruder et al., 2014; Dunkin et al., 2000; Gorlyn et al., 2008; Kampf-Sherf et al., 2004). A l'inverse, les sujets avec des troubles cognitifs plus sévères, incluant un ralentissement psychomoteur et des déficits en mémoire visuelle, pourraient répondre mieux à un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline que les sujets avec moins de troubles cognitifs (Bruder et al., 2014; Herrera-Guzmán et al., 2008). Dans notre étude les

difficultés de rappel en mémoire visuospatiale à la mesure de base prédisaient la réponse au traitement. Des études ont montré en effet que le rappel libre en mémoire visuelle était une mesure hautement sensible en dépression et aux traitements de la dépression (Behnken et al., 2010; Burt, Zembar et Niderehe, 1995; Hammar, Isaksen, Schmid, Årdal et Strand, 2011; Wroolie et al., 2006).

Nous avons également vérifié si les patients répondeurs de notre étude se différenciaient significativement des autres sur certains domaines comme la médication, le diagnostic (unipolaire versus bipolaire), le déroulement de la maladie et la sévérité des troubles cognitifs. Nos résultats montrent que la prise d'ISRS, d'IRSN, de tricycliques, d'antipsychotiques ou encore de stimulants ne semblent pas influencer la réponse au traitement par SNV. La chronicité de la maladie n'était pas non plus corrélée avec la réponse au traitement. Par contre, les patients bipolaires ont eu une amélioration plus importante au plan clinique que les patients unipolaires à 12 m ($p=.003$). Néanmoins, cette différence n'a pu être reproduite à 24m. Par conséquent, on peut penser que les patients bipolaires répondent peut-être plus rapidement que les unipolaires, mais qu'à long terme la présence de bipolarité n'influence pas la réponse au traitement. Finalement, les personnes souffrant de troubles cognitifs plus importants à l'évaluation de base (minimum de 2 domaines z -score ≤ 1) avaient un score clinique (MADRS) plus bas ($p=.05$). Il faudra voir si ces résultats sont reproductibles avec des échantillons plus importants.

Des études de neuroimagerie fonctionnelle ont montré que certaines dysfonctions de l'activité cérébrale, incluant une diminution de l'activité du cortex insulaire inférieur antérieur et une augmentation de l'activité métabolique du cortex orbitofrontal, sont prédictives de la réponse à un antidépresseur (Conway et al., 2012a). Nous n'avons pas obtenu de relation entre les dysfonctions observées à la neuroimagerie et les changements induits par la SNV. Une raison possible de l'absence de lien est l'absence de précision sur l'anomalie préfrontale chez nos patients. Néanmoins, nos

données semblent suggérer de manière préliminaire que la présence de dysfonctions cérébrales documentées par des déficits sur des mesures comme la mémoire visuospatiale et la sévérité des symptômes cliniques du niveau de base pourraient être utilisées dans la sélection des patients pour la SNV, puisqu'ils prédisent la réponse à la SNV à 12 m.

Les résultats de la première étude doivent être interprétés à la lumière des limites de l'étude. En effet, cette étude est une étude ouverte à devis longitudinal. L'utilisation de devis randomisé à double insu est très difficile en SNV. En effet, la plupart des sujets implantés avec une SNV ont des sensations au niveau laryngé pendant les trains de stimulation, lorsque les paramètres de traitement sont à une dose adéquate (Uthman, 2000). Il faut néanmoins reconnaître les forces méthodologiques de l'étude, celles-ci incluant un évaluateur unique, l'utilisation de versions parallèles des mesures cognitives et la stabilité de la médication chez les patients tout au long de l'étude.

5.2 DEUXIÈME ÉTUDE

La deuxième étude avait pour but d'examiner l'effet aigu de la SNV sur le système nerveux autonome afin de mieux comprendre comment ce traitement fonctionne et d'identifier un marqueur de l'effet de la SNV, car seule la sensation laryngée est utilisée actuellement à cet effet. L'hypothèse de cette recherche étant que l'effet aigu de la SNV pourrait donner lieu à une dilatation de la pupille, ainsi qu'un effet parasympathique sur les mesures de reflexe à la lumière. Pour cette étude nous avons recruté des participants implantés avec une SNV comme traitement de la dépression réfractaire ou de l'épilepsie réfractaire, auxquels nous avons fait passer des tests de pupillométrie pendant les périodes avec (ON) et sans (OFF) stimulation.

Les résultats de cette deuxième étude montrent que la SNV augmente de manière significative le diamètre au repos de la pupille. Cet effet était observable chez tous les participants, quel que soit leur diagnostic initial. Le diamètre de base de la pupille augmentait d'environ 4% pendant les périodes de stimulation. Ces résultats confirment les résultats observés chez le rat par Bianca et Komisaruk (2007), où une stimulation, même unilatérale, de la racine centrale du nerf vague produisait une dilatation bilatérale de la pupille. Nos résultats confirment que chez l'humain également, une stimulation unilatérale du nerf vague gauche donne lieu à une augmentation du diamètre de repos de la pupille ipsilatérale. De plus, la taille de l'augmentation observée sur le diamètre de repos semble comparable aux changements observés dans les études sur les effets pupillaires de certains antidépresseurs, dont la venlafaxine, un IRSN (Bitsios, Szabadi et Bradshaw, 1999).

Le diamètre de repos de la pupille représente un équilibre entre l'action antagoniste du système nerveux sympathique et du système nerveux parasympathique. Par conséquent, une augmentation du diamètre pupillaire de repos représente une perturbation de l'équilibre de base, soit une activation du système nerveux sympathique ou encore une inhibition du système nerveux parasympathique (Loewenfeld et Lowenstein, 1993). La modulation du diamètre de repos de la pupille par la SNV pourrait impliquer le noyau du NTS. En effet, les afférences du nerf vague projettent sur le NTS, qui à son tour envoie des projections vers différents noyaux ayant une influence sur le système nerveux autonome: le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, le LC et le noyau parabrachial. Le LC exerce une double influence sur le contrôle de la pupille. En effet, le LC excite les neurones préganglionnaires sympathiques et peut également inhiber les neurones préganglionnaires parasympathiques. Bianca et Komisaruk (2007) ont montré que chez le rat, la dilatation du diamètre de repos de la pupille était plutôt la conséquence d'une inhibition du système parasympathique qu'une stimulation du système sympathique. En effet, la dilatation du diamètre de repos de la pupille causée par la

SNV persistait même après une résection du ganglion cervical supérieur, responsable de l'activation sympathique du muscle dilatateur de la pupille.

Les résultats de la deuxième étude ont également révélé que la SNV ne semblait pas avoir d'effet sur les mesures du réflexe pupillaire à la lumière. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'absence d'influence de la SNV sur le réflexe à la lumière. La constriction pupillaire à la lumière est principalement d'origine parasympathique et fonctionne par deux voies, une voie directe et une voie indirecte. La SNV pourrait avoir de multiples effets sur la voie directe et sur la voie indirecte du réflexe à la lumière et ces effets pourraient s'annuler mutuellement. Via la voie directe, lorsque la lumière atteint les cellules photoréceptrices de la rétine, celles-ci signalent le noyau olivaire prétectal, ce qui provoque l'activation du EW et du ganglion ciliaire et finalement la constriction de la pupille. La voie indirecte, quant à elle, passe par les cellules photoréceptrices de la rétine, vers le noyau suprachiasmatique et le noyau préoptique ventrolatéral, deux noyaux hypothalamiques ayant des connexions avec le LC (Klooster et Vrensen, 1998; Szabadi, 2012). La diminution du réflexe pupillaire à la lumière est surtout rapportée dans la peur, grâce à une activation descendante du LC par l'amygdale (Szabadi, 2012). Il faut noter que la lumière en elle-même a également un effet indirect sur l'activité sympathique. En effet, l'activation du noyau suprachiasmatique a un effet inhibiteur sur le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, ce qui a comme résultat d'inhiber l'activité des neurones préganglionnaires sympathiques (Szabadi, 2012).

Une deuxième hypothèse implique les paramètres de luminosité choisis pour les mesures pupillaires. En effet le réflexe pupillaire à la lumière est influencé par l'intensité du stimulus lumineux, ainsi que par la taille de la pupille au repos (Ellis, 1981). Plus la luminosité ambiante est forte, moins la constriction pupillaire pendant un réflexe est importante. Il est possible que la constriction observée ne fût pas suffisante pour permettre de mesurer l'effet de la SNV sur les aspects

parasympathiques du réflexe. En effet, nous avons choisi délibérément de mesurer le réflexe à la lumière dans une pièce avec un éclairage minimal, afin de minimiser les risques de déclenchement de crises d'épilepsie chez certains de nos participants et d'éviter un effet plafond sur le diamètre au repos de la pupille.

Finalement, la troisième hypothèse est que certains médicaments concomitants au traitement de SNV, tel que les benzodiazépines, pourraient avoir atténué l'effet de la stimulation sur le réflexe pupillaire (Safran, 1984). Cependant, les effets de la SNV sur le diamètre de repos de la pupille étaient tout de même observables chez tous les patients, malgré la présence de médication ou de différences inhérentes à la pathophysiologie de la maladie. Toutefois, même si nous n'avons pas trouvé d'effet significatif des différentes classes de médicament prises par les participants de cette étude, nous ne pouvons pas ignorer la possibilité que l'effet de la médication soit observable sur une population plus importante. En effet, certains antidépresseurs, tels la venlafaxine, augmentent le diamètre au repos de la pupille et réduisent l'amplitude, ainsi que le temps de récupération de la pupille pendant le réflexe à la lumière (Bitsios, Szabadi et Bradshaw, 1999). Néanmoins, nos participants étaient testés dans les deux conditions (ON et OFF) de façon consécutive, lors de la même journée, sans que leur médication n'ait été modifiée.

Compte tenu de la condition médicale des participants (dépression et épilepsie), il n'a pas été possible de faire une période de sevrage de la SNV avant les mesures dans la condition OFF. Comme les participants à cette étude reçoivent la SNV comme traitement chronique, il est possible que des effets résiduels de la stimulation aient encore été présents pendant la condition OFF, l'activation des structures du tronc cérébral pouvant durer plus longtemps que le temps de la stimulation active.

Nous n'avons pas observé d'effet de l'intensité de la SNV sur les mesures pupillaires et ce, contrairement à ce qui avait été démontré chez le rat (Bianca et Komisaruk,

2007). La taille de notre échantillon de participant ainsi que la gamme d'intensité de la stimulation (0.25 mA- 2.25 mA) examinée dans l'étude 2 était déterminée par la réponse clinique et n'était peut-être pas suffisante pour identifier un effet sur les mesures pupillaires, en présence de différences pupillaires individuelles importantes. De plus, nous n'avons pas eu la possibilité de mesurer l'impact de différentes intensités de stimulation sur un patient unique, ce qui nous aurait peut-être aidé à observer des effets possibles de l'intensité de la SNV. L'effet de l'intensité de la SNV a également été observé par Lomarev et al., (2002) sur les changements de l'activité du cortex frontal et l'hypothalamus de patients déprimés. Nous n'avons pas non plus observé d'effet de la durée de SNV (depuis la mise en marche du stimulateur, jusqu'à la date d'évaluation) sur les mesures pupillaires, cependant nous n'avons pas testé les participants de façon longitudinale dans l'étude 2.

Enfin, les résultats de l'étude 2 ne montrent pas non plus de relation entre le pourcentage d'amélioration des symptômes cliniques (diminution des crises d'épilepsie et diminution des symptômes dépressifs) et les mesures pupillaires. Les participants n'ayant pas eu de mesures pupillaires avant l'implantation de la SNV, on ne peut pas écarter la possibilité que des mesures du fonctionnement du système autonome avant l'implantation de la SNV, grâce à la pupillométrie, pourraient être prédictives de la réponse au traitement, tout comme le rappel libre différé en mémoire visuelle et certaines dysfonctions cérébrales étaient des facteurs prédictifs de la réponse au traitement dans l'étude 1. En effet, Alnaes et al., (2014) ont démontré que la dilatation de la pupille pendant une tâche attentionnelle est corrélée avec l'activité du LC et des projections noradrénergiques.

En conclusion, la deuxième étude de cette thèse confirme que la pupille est sensible à l'effet aigu de la SNV chez l'humain. Néanmoins, la SNV ne semble avoir un effet observable sur les mesures du réflexe pupillaire à la lumière. Contrairement aux résultats de Bianca et Komisaruk (2007) chez le rat, la dilatation de la pupille pendant

la SNV n'était pas corrélée à l'intensité de la stimulation. De plus, nous n'avons pas trouvé de lien entre l'amélioration des symptômes cliniques et les mesures pupillaires.

5.3 APPORT DE LA THÈSE

Au plan théorique

Les deux études présentées dans cette thèse avaient pour objectif d'améliorer la compréhension de différents aspects de la SNV, une technique reconnue comme traitement de l'épilepsie réfractaire et la dépression réfractaire. L'utilisation de la SNV en épilepsie remonte à 1997 et en dépression à 2001. A ce jour, plus de 75 000 personnes sont traitées par la SNV dans le monde (Cyberonics, 2014). Malgré la popularité de ce traitement, particulièrement en épilepsie, les mécanismes de fonctionnement de la SNV restent encore inconnus.

En dépit des limites nommées précédemment quant à la généralisation des résultats, ces deux études permettent de clarifier certains aspects du traitement qu'est la SNV. Premièrement, ils viennent apporter une preuve supplémentaire que la SNV apporte des bénéfices cliniques et cognitifs dans le traitement de la dépression réfractaire. L'observation d'une différence significative entre la plupart des mesures cognitives pré-stimulation et post-stimulation constitue un indice supplémentaire que la SNV entraîne des améliorations cognitives mesurables. Certains domaines cognitifs semblent réagir plus rapidement que d'autres après le début de la stimulation, c'est le cas de l'apprentissage verbal et du rappel libre différé.

La littérature suggère actuellement que des troubles cognitifs au plan de la mémoire épisodique, l'attention et de la fluence verbale, persistent après la rémission des symptômes dépressifs, dans les cas de dépression chronique ou lors de présence de symptômes résiduels (Airaksinen, Wahlin, Larsson et Forsell, 2006; Baune et al.,

2010; Gorwood, Corruble, Falissard et Goodwin, 2008; Gorwood, Richard-Devantoy, Baylé et Cléry-Melun, 2014; Herrera-Guzman et al., 2009; Martínez-Arán et al., 2004; Reppermund, Ising, Lucae et Zihl, 2009). La mémoire épisodique suit l'amélioration clinique, ce qui suggère qu'elle représenterait une mesure d'état plutôt qu'une mesure de trait, en contraste avec les mesures d'attention et de fonctions exécutives qui seraient plus des mesures de trait (Biringer et al, 2007; Boeker et al., 2012; Rock, Roiser, Riedel et Blackwell, 2014). Nos résultats sont compatibles avec cette suggestion, car on a observé que la mémoire épisodique et les symptômes dépressifs s'améliorent plus rapidement avec le traitement par SNV que les autres mesures.

Le fait que l'étude ait été longitudinale menée a également permis d'observer que les améliorations cognitives observées à court terme chez les participants de l'étude 1 se maintenaient également dans le temps et que d'autres améliorations se produisaient au long-terme, surtout sur la vitesse psychomotrice et les fonctions exécutives. Au-delà même des 24 mois inclus dans la thèse, les améliorations cognitives se maintiennent encore jusqu'à 5 ans après la mise en marche du stimulateur (données non publiées). La stabilité des améliorations cognitives et cliniques dans le temps renforce la validité de l'effet de la SNV par rapport à une possible réponse placebo. De plus, parmi les participants de l'étude 1, neuf participants sont retournés à une activité quotidienne depuis leur participation à l'étude. Ces résultats témoignent de l'efficacité et de la stabilité de l'effet de la SNV à long terme sur les déficits cognitifs chez des patients souffrant de dépression chronique et réfractaire, patients à risque de conserver des troubles cognitifs résiduels même en période de rémission (Gorwood, Corruble, Falissard et Goodwin, 2008).

Toujours au plan théorique, nos résultats ont permis d'observer que la SNV en aigu a des effets observables sur le système nerveux autonome grâce à la pupillométrie, ce qui n'avait pas encore été étudié chez l'humain. Nos résultats vont dans le même sens

que Bianca et Komisaruk (2007), à l'effet que la SNV donne lieu à une augmentation du diamètre de repos de la pupille. Néanmoins, la SNV ne semble pas avoir d'effet sur d'autres mesures pupillaires du réflexe à la lumière. Finalement, ces données préliminaires témoignent également la facilité d'utilisation de la pupillométrie chez une population de personnes traitées avec SNV afin d'observer l'impact de la stimulation sur le système nerveux autonome.

La dépression est une maladie complexe et hétérogène, incluant le dérèglement de multiples systèmes de neurotransmetteurs et impliquant des perturbations somatiques et psychologiques (Penninx, Milaneschi, Lamers et Vogelzangs, 2013). D'après les résultats de l'étude 1, on peut émettre l'hypothèse que la SNV est un traitement qui fonctionne pour la dépression réfractaire, surtout chez les personnes montrant des symptômes biologiques. En effet, nos résultats montrent que les participants ayant des déficits sur des tâches neuropsychologiques ont vu une plus grande amélioration de leurs symptômes dépressifs, contrairement à ce qui est généralement observé dans les études de prédiction de la réponse aux ISRS (Dunkin et al., 2000; Gorlyn et al., 2008). À cet égard, la SNV pourrait même partager des similitudes de fonctionnement avec le méthylphénidate un psychostimulant ou encore avec le bupropion, un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la dopamine et noradrénaline. Ces médicaments sont utilisés comme traitement adjuvant de la dépression selon les recommandations du CANMAT et ciblent les symptômes résiduels tels que la fatigue, la somnolence, l'apathie, mais aussi pour les troubles de l'attention et des fonctions exécutives (Lam et al., 2009). En effet, la SNV, comme le méthylphénidate et le bupropion, donne lieu à une augmentation du taux extracellulaire de dopamine dans le cortex préfrontal et le noyau accumbens, ce qui pourrait être lié aux améliorations cognitives observées chez nos participants (Li, Perry et Wong, 2002; Manta, El Mansari, Debonnel et Blier, 2013; Weikop, Yoshitake et Kehr, 2007). De plus, le méthylphénidate et le bupropion donnent lieu à des améliorations cognitives rapides sur des tâches attentionnelles et mnésiques, y

compris le RAVLT (Barrickman et al., 1995). Néanmoins, contrairement au méthylphénidate, la SNV chronique donne lieu à une diminution des décharges neuronales dopaminergiques dans l'aire tegmentaire ventrale, alors que le méthylphénidate semble plutôt augmenter l'activité des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentaire ventrale (Jones et Dafny, 2013; Prieto-Gómez et al., 2005).

Une méta-analyse de Linssen (2014) montre que les effets du méthylphénidate sur la mémoire épisodique ne sont pas aussi claires que ceux observés sur la mémoire de travail, la vigilance et la vitesse de traitement de l'information, qui sont généralement améliorées par cette molécule. Il semblerait que la dose de méthylphénidate soit corrélée avec l'amélioration de l'apprentissage verbal, néanmoins une très forte dose pourrait également être néfaste pour l'apprentissage. Les auteurs concluent qu'il pourrait y avoir différentes courbes dose-réponse tout dépendant de la tâche de mémoire verbale utilisée. Par contre, le méthylphénidate n'aurait pas d'effet sur l'apprentissage et la mémoire visuospatiale.

Apport clinique

Lorsqu'une personne souffre de dépression réfractaire, les traitements existants les plus souvent proposés offrent rarement des bénéfices au plan cognitif. En effet, lors de l'échec des antidépresseurs en monothérapie pour traiter la dépression, l'étape suivante consiste à essayer des combinaisons médicamenteuses, soit avec un autre antidépresseur, du lithium, un anticonvulsivant ou encore en association avec un antipsychotique atypique ou un psychostimulant.

Lorsque les combinaisons médicamenteuses ne fonctionnent pas, en cas d'urgence ou encore d'intolérance médicamenteuse, on peut alors prescrire de la thérapie électroconvulsive. La thérapie électroconvulsive est reconnue pour avoir des effets néfastes sur la cognition (Lisanby, Maddox, Prudic, Devanand et Sackeim, 2000;

Rami-González et al., 2003 ; Spaans et al., 2013). Pour ce qui est des combinaisons médicamenteuses, leurs effets cognitifs ont rarement été évalués en dépression.

La compréhension des troubles cognitifs en dépression a beaucoup évolué depuis les dix dernières années. On sait maintenant que même après la rémission des symptômes dépressifs, on continue d'observer des troubles cognitifs, souvent handicapants. Ces résidus cognitifs pourraient être liés à des dysfonctionnements cérébraux à long terme engendrés par la maladie ou encore un effet secondaire des antidépresseurs utilisés pendant la phase aiguë de la maladie (Clark, Sarna et Goodwin, 2005; Herrera-Guzmán et al., 2010; Paradiso, Lamberty, Garvey et Robinson, 1997; Weiland-Fiedler, et al., 2004). Par conséquent, l'amélioration des troubles cognitifs devient à l'heure actuelle une question fondamentale lors du choix de traitement de la dépression réfractaire. De plus, les études montrent dès à présent qu'il existe des liens non négligeables entre les déficits cognitifs observés en dépression et le fonctionnement au quotidien (Gupta et al., 2013; Jaeger, Berns, Uzelac et Davis-Conway, 2006). La SNV apparaît dès lors comme un traitement prometteur pour les patients souffrant de dépression réfractaire et ayant des troubles cognitifs importants.

Il est également nécessaire de s'intéresser aux marqueurs biologiques pouvant prédire la réponse à la SNV. En effet, nos résultats montrent que certaines dysfonctions cérébrales mesurées soit par des tâches neuropsychologiques ou encore par de l'imagerie fonctionnelle, peuvent prédire la réponse au traitement. Néanmoins, les participants de l'étude 1 qui se sont améliorés au plan clinique ne démontraient pas tous des déficits cognitifs lors de la mesure du niveau de base. Nos données montrent que ces patients, même s'ils ne montraient pas de déficit cognitif par rapport aux normes existantes pour les tâches neuropsychologiques utilisées dans cette étude, se sont quand même améliorés au plan cognitif avec la SNV. De plus, ces patients rapportaient des difficultés cognitives lors de l'entrevue initiale. Il faut savoir qu'un

certain nombre des participants de notre étude avait un niveau d'éducation supérieur à la population générale. Par conséquent, ces personnes avaient possiblement un fonctionnement antérieur supérieur à la moyenne ou encore possédait une plus grande réserve cognitive face à la dépression. Il est donc important de sélectionner les mesures cognitives les plus sensibles aux symptômes cognitifs de la dépression, dont des tâches exigeant une grande charge attentionnelle et tenir compte du fonctionnement antérieur des personnes afin de développer de meilleurs marqueurs de réponse au traitement. D'autres marqueurs comme la réactivité pupillaire ou encore la présence de maladie bipolaire ou de trouble de la personnalité pourraient également servir de critère de prédiction de la réponse à la SNV et restent à être étudiés.

5.4 RECHERCHES FUTURES

Un des obstacles majeurs de l'étude des effets de la SNV est la difficulté à mener des études contrôlées, randomisées et à double insu. En effet, les sensations au niveau du cou provoquées par les trains de stimulation empêchent les participants de rester aveugle à leur condition de traitement. Toutefois, la difficulté d'avoir un groupe de stimulation factice empêche les études de séparer l'effet du traitement de l'effet placebo. Dans l'intention de mieux contrôler l'effet placebo, il faudrait utiliser des plus grands groupes de participants dans les études SNV, ainsi que des contrôles comparables, recevant également un traitement de neuromodulation à long terme, comme par exemple la stimulation intracérébrale ou encore la stimulation du nerf vague transcutanée, un nouveau traitement à l'essai pour la dépression.

Les effets de la SNV sur la cognition étant maintenant mieux établis grâce aux mesures neuropsychologiques longitudinales, les recherches futures pourraient intégrer dans leur devis des mesures longitudinales d'imagerie fonctionnelle. En effet, certaines études ont démontré qu'il existe un lien entre les déficits cognitifs mesurés

sur des tâches cognitives et les anomalies de fonctionnement de certaines régions cérébrales (Dolan, Bench, Brown, Scott et Frackowiak, 1994; Dubin et al., 2012; Goodwin, 1997; Holmes, A.J. et Pizzagalli, 2008). Il serait intéressant de vérifier si les améliorations cognitives observées chez les participants de l'étude 1 sont corrélées avec une normalisation du fonctionnement cérébral de ces mêmes structures.

De plus, malgré l'amélioration cognitive mesurée sur les tâches neuropsychologiques, il resterait à élucider les bénéfices de ces améliorations dans le quotidien des patients. En effet, la dépression est une cause importante de congé maladie prolongé et de diminution de la productivité au travail, ce qui engendre un coût important pour les employeurs et la société. Malheureusement, les traitements pharmacologiques et psychologiques semblent généralement avoir une influence limitée sur le retour au travail (Elinson, Houck, Marcus et Pincus, 2004; Hees, Koeter et Schene, 2012; Lagerveld et al, 2010; Lerner et Henke, 2008; Nieuwenhuijsen et al., 2008). Parmi les quinze sujets souffrant de dépression réfractaire suivis dans l'étude 1, neuf d'entre eux ont repris une activité quotidienne. Par conséquent, une étude future serait nécessaire pour valider les bénéfices de la SNV dans le fonctionnement quotidien.

La deuxième étude de cette thèse ayant montré la facilité d'utilisation de la pupillométrie chez des patients traités par SNV, il serait intéressant de continuer à utiliser cet outil afin de mieux comprendre les liens entre la dépression et le système nerveux autonome. Chez les patients souffrant de dépression, certaines études ont montré des déficits de réactivité pupillaire de base, liés à des déficits du système autonome, comme un temps de constriction plus court, ainsi que des déficits de réactivité pendant des tâches cognitives (Fountoulakis et al., 1999; Siegle, Granholm, Ingram et Matt, 2001; Sokolski, Nguyen, et DeMet, 2000). Une des questions auxquelles nous pourrions répondre dans le futur serait de savoir si la SNV permet de normaliser la réactivité pupillaire chez les patients souffrant de dépression. De plus, il serait intéressant de savoir si l'effet de la stimulation sur le diamètre de repos de la

pupille est permanent ou si une habitude au phénomène est possible. Pour cela, une recherche future devrait mesurer la pupille des participants avec SNV de façon longitudinale, avant l'implantation de la SNV et par la suite, de manière répétée.

De plus, la littérature montre qu'il existe un lien entre la réactivité pupillaire et les processus cognitifs. En effet, de nombreuses études ont observé une dilatation de la pupille lors de tâches de traitement de l'information lié à l'augmentation de la charge cognitive (Alnæs et al., 2014; Granholm, Asarnow, Sarkin et Dykes, 1996; Hess et Polt, 1960; Kahneman et Beatty, 1966; Zekveld, Heslenfeld, Johnsrude, Versfeld et Kramer, 2014). On sait également que la taille de la dilatation pupillaire peut être utilisée comme un indice de l'activation du LC et de l'allocation de l'attention (Alnæs et al., 2014; Murphy, Robertson, Balsters, O'Connell, 2011; Murphy, O'Connell, O'Sullivan, Robertson et Balsters, 2014). Par conséquent, il serait intéressant d'observer si les patients sélectionnés pour la SNV montrent des déficits au plan de la réactivité pupillaire lors d'une tâche cognitive, par rapport à des contrôles. Puis, après l'implantation de la stimulation, nous pourrions vérifier si leur réactivité pupillaire sur les tâches cognitives est modifiée par la stimulation et s'il existe une corrélation entre l'amélioration des symptômes cognitifs et les changements au plan de la réactivité pupillaire.

Récemment, certains ont suggéré que l'inflammation pourrait jouer un rôle important dans la survenue de la dépression (Berk et al., 2013; Joyce et al., 1992; Sluzewska et al., 1996). En effet, chez les personnes souffrant de dépression, on observe la présence de différents marqueurs inflammatoires, notamment l'augmentation de la concentration dans le liquide céphalorachidien des cytokines et des chimiokines, qui sont des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (Dantzer, 2009; Krishnadas et Cavanagh, 2012; Lindqvist et al., 2009; Pandey et al., 2012; Martinez, Garakani, Yehuda et Groman, 2012). Il existe des liens entre la présence de marqueurs inflammatoires et la sévérité des troubles cognitifs et des symptômes dépressifs dans

certaines maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (Holmes et al., 2009; Lindqvist et al., 2013). Récemment, l'utilisation des anti-inflammatoires non-stéroïdiens a été étudiée dans la prévention des troubles cognitifs chez des personnes à risque de développer la maladie d'Alzheimer (ADAPT Research Group et al., 2008). Des études récentes indiquent que la SNV a des effets anti-inflammatoires (Bonaz, Picq, Sinniger, Mayol et Clarençon, 2013; Borovikova et al., 2000). Il serait alors intéressant d'explorer le rôle de la SNV dans la modulation des processus inflammatoires en dépression et en épilepsie, ainsi que les liens entre l'amélioration des troubles cognitifs observés avec la SNV et la modulation des marqueurs inflammatoires. L'amélioration des déficits cognitifs avec la SNV pourrait être liée à la diminution de l'inflammation et de l'apoptose neuronale (Bonaz, Picq, Sinniger, Mayol et Clarençon, 2013; Jiang et al., 2014).

CONCLUSIONS

La recherche dans le domaine de la neuromodulation en psychiatrie est en effervescence avec le développement des nouvelles techniques comme la SNV, la SMTr et la SIC. Néanmoins, les mécanismes sous-jacents de ces interventions restent à être élucidés. La première étude de cette thèse montre que chez les personnes traitées par SNV pour une dépression réfractaire, on observe des améliorations cognitives significatives et stables dans le temps. Celles-ci sont observables dès un mois en apprentissage verbal et en rappel libre après délai, et de façon plus progressive dans le temps pour les autres domaines cognitifs. De plus, la présence d'une dysfonction corticale démontrée par un déficit de mémoire visuelle était corrélée avec l'amélioration des symptômes dépressifs. Dans la deuxième étude de cette thèse, nous avons démontré que la SNV avait un effet aigu observable sur une mesure du système nerveux autonome, le diamètre pupillaire au repos.

Une étude récente du Centre canadien pour les addictions et la santé mentale a montré que les maladies psychiatriques coûtaient environ 51 milliards de dollars à l'économie canadienne chaque année, dont au moins un tiers pourrait être attribuable à des pertes de productivité liées aux symptômes résiduels, dont les troubles cognitifs (Dewa, Thompson et Jacobs, 2011). Il est donc prioritaire de s'intéresser aux nouveaux traitements antidépresseurs tels que la SNV, qui, en plus d'être efficaces au plan de l'humeur, apportent des bénéfices cognitifs importants. Il est également nécessaire de mieux comprendre le fonctionnement de ces nouveaux traitements afin de mieux cibler les patients qui pourraient en bénéficier.

APPENDICE A

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT REMIS À CHAQUE PARTICIPANT



EXPÉDIE 1 DEC, 2008

COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE

Édifice Couper
3981, boulevard St-Laurent, Mezz 2
Montréal (Québec) H2W 1T5

Le 11 décembre 2008

Dr Paul Lespérance
Département de psychiatrie
Hôpital Notre-Dame du CHUM
Pavillon Simard – 5^e étage
paul.lesperance@umontreal.ca

Objet: 08.108 – Approbation finale CÉR

Banque de données médicales des patients de l'Unité de neuromodulation
psychiatrique du CHUM

Cher Docteur,

Je confirme la réception du formulaire de consentement modifié – Version 04 décembre 2008 concernant l'approbation finale de votre projet décrit en rubrique.

À la lecture de tous les documents reçus, le tout est jugé satisfaisant. Je vous retourne sous pli une copie du formulaire portant l'estampille d'approbation du comité. Seul ce formulaire devra être utilisé pour signature par les sujets.

La présente constitue l'approbation finale, valide pour un an à compter du 18 novembre 2008, date de l'approbation initiale. Je vous rappelle que toute modification au protocole et/ou au formulaire de consentement en cours d'étude, doit être soumise pour approbation du comité d'éthique.

Cette approbation suppose que vous vous engagez :

- 1. à respecter la présente décision;*
- 2. à respecter les moyens de suivi continu (cf Statuts et Règlements)*
- 3. à conserver les dossiers de recherche pour une période d'au moins deux ans suivant la fin du projets afin permettre leur éventuelle vérification par une instance déléguée par le comité;*
- 4. à respecter les modalités arrêtées au regard du mécanisme d'identification des sujets de recherche dans l'établissement.*

CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

HÔTEL-DIEU (Siège social)
3840, rue Saint-Urbain
Montréal (Québec)
H2W 1T8

HÔPITAL NOTRE-DAME
1560, rue Sherbrooke Est
Montréal (Québec)
H2L 4M1

HÔPITAL SAINT-LUC
1058, rue Saint-Denis
Montréal (Québec)
H2X 3J4



Le comité suit les règles de constitution et de fonctionnement de l'Énoncé de Politique des trois Conseils et des Bonnes pratiques cliniques de la CIH.

Vous souhaitant la meilleure des chances dans la poursuite de vos travaux, je vous prie d'accepter, Docteur, mes salutations distinguées.

Marie-Josée Bernardi

*Me Marie-Josée Bernardi, avocate
Vice-présidente
Comité d'éthique de la recherche*

MJB/go

P. j. – Formulaire de consentement approuvé et estampillé

*c.c. : Par télécopieur au Bureau des contrats – 514-412-7134
Centre de recherche,
Hôtel-Dieu du CHUM – Pavillon Masson*

*Voici les coordonnées de la personne ressources pour ce projet :
Mme Ghislaine Otis*

*Téléphone : 514 890-8000, poste 14485
Télécopieur : 514 412-7394
Courriel : ghislaine.otis.chum@ssss.gouv.qc.ca*

**FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT****À L'UTILISATION DES DONNÉES DE LA BANQUE DE DONNÉES MÉDICALES DES PATIENTS DE
L'UNITÉ DE NEUROMODULATION PSYCHIATRIQUE DU CHUM À DES FINS DE RECHERCHE**

Administrateur principal de la banque:

Dr. Paul Lespérance MD (Université de Montréal)

Collaborateurs-chercheurs:

Mario Beauregard PhD (Université de Montréal)

D^r Alain Bouthillier MD (Université de Montréal)

Nancy Frasure-Smith PhD (Université McGill, Université de Montréal)

Dr Nicolas Jodoin MD (Université de Montréal)

D^r Simon Patry MD (Université Laval, Université de Montréal)

François Richer PhD (Université de Montréal, UQAM)

Benoît Rouleau, pharmacien (Université de Montréal,)

D^r Valérie Tourjman MD (Université de Montréal)

D^r Jean-Guy Villemure MD (Université de Montréal)

Coordonnatrice de la banque :

M^{me} Elise LaGarde, infirmière clinicienne (CHUM)



Veuillez noter que vous faites partie d'emblée d'un registre constitué à des fins d'amélioration de la qualité de la gestion administrative des soins. Ce formulaire de consentement est votre acceptation de participer à la recherche.

1. CONSTITUTION DE LA BANQUE À DES FINS CLINIQUES ET DESCRIPTION DES OBJECTIFS

L'Unité de neuromodulation psychiatrique du CHUM souhaite constituer une banque de données pour répondre aux objectifs suivants:

L'objectif global de l'étude est d'accumuler des données sur les effets des différentes stratégies d'intervention utilisées à l'Unité de neuromodulation psychiatrique du CHUM (stimulation magnétique transcrânienne (rTMS), électroconvulsothérapie (ECT), stimulateur du nerf vague (SNV) et stimulation cérébrale profonde (SCP)).

Ces stratégies thérapeutiques sont utilisées présentement en dépression réfractaire, dans le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) réfractaire et dans le syndrome de Gilles-de-la-Tourette réfractaire et en schizophrénie. L'accumulation de données médicales chez nos patients nous permettrons de vérifier la qualité de nos interventions (profil de la clientèle de patients, taux de succès des interventions, effets secondaires). Nous espérons également pouvoir identifier les facteurs qui modulent la réponse à ces traitements et la publication de ces résultats.

2. NATURE DE LA PARTICIPATION DEMANDÉE

Nous vous informons que les données suivantes seront inscrites dans la banque:
les données de votre dossier médical et psychiatrique, incluant:

- différents questionnaires et tests subis lors de l'investigation médicale entourant le diagnostic et le traitement de votre maladie psychiatrique réfractaire et dans le suivi systématique effectué à l'Unité de neuromodulation psychiatrique du CHUM.
- l'histoire et les données des examens exhaustifs effectués à l'Unité de neuromodulation psychiatrique du CHUM.

Nous sollicitons ici votre participation pour que les données contenues dans cette banque puissent aussi être utilisées de façon anonyme à des fins de recherche et pour ce faire, nous avons besoin de votre consentement écrit. Cependant, avant d'accepter de participer et de signer ce formulaire de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

3. RISQUES

- Risque médical

Il n'existe aucun risque médical supplémentaire relié au consentement à la recherche à partir de cette banque de données médicales. Les évaluations physiques et psychiatriques ainsi que les procédures thérapeutiques que vous subirez et dont les résultats seront inscrits dans la banque seront les mêmes que vous soyez consentant ou non à participer à la recherche à partir de la banque de données.



Les résultats de ces recherches pourront être publiés et diffusés, mais aucune information permettant de vous reconnaître ne sera dévoilée.

7. COMPENSATION

Vous ne recevrez aucune compensation monétaire pour votre participation à la recherche menée à partir de cette banque de données.

8. INDEMNISATION

En cas de préjudice lié à votre participation à la recherche menée à partir de la banque, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs ou l'établissement de leur responsabilité civile et professionnelle.

9. LIBERTÉ DE PARTICIPATION ET POSSIBILITÉ DE RETRAIT DU CONSENTEMENT À LA RECHERCHE

Vous êtes entièrement libre d'accepter ou de refuser que les données que vous aurez fournies dans la banque soient utilisées à des fins de recherche. Si vous changez votre décision en cours de route, vous pourrez vous retirer de la présente banque en tout temps sur simple avis verbal et sans avoir à préciser les motifs de votre décision. Quelle que soit votre décision, celle-ci n'influencera en rien la qualité des soins que vous êtes en droit de recevoir non plus que votre relation avec votre médecin.

10. IDENTIFICATION DES PERSONNES RESSOURCES

Si vous désirez des renseignements supplémentaires au sujet de la banque de données et de la recherche menée à partir de cette banque, vous pouvez communiquer avec le responsable de la banque, Dr Paul Lespérance, au (514) 890-8000 poste 22317, ou avec l'infirmière clinicienne, Élise LaGarde, au (514) 890-8000 poste 26187, de l'Unité de neuromodulation, du lundi au vendredi de 8h30 à 16h30.

Si vous avez des questions concernant vos droits en tant que participant(e) à une banque de données constituée à des fins de recherche ou si vous avez une plainte ou des commentaires à formuler, veuillez communiquer avec Madame Céline Roy commissaire locale aux plaintes et à la qualité du service, CHUM-Hôpital Notre-Dame, (514) 890-8000 – Poste 26047.

11. SURVEILLANCE DES ASPECTS ÉTHIQUES

Le comité d'éthique de la recherche du CHUM a approuvé cette banque et approuvera toute recherche menée à partir de cette banque et en assurera le suivi. De plus, il approuvera au préalable toute révision et toute modification apportée au formulaire d'information et de consentement et au protocole de recherche.

***** -RELEVÉ ENVOI-***** DATE 11-12-2008 ***** HEURE 09:43 *** P.01

MODE = ENVOI MEMOIRE

DEBUT=11-12 09:43

FIN=11-12 09:43

NO FICHIER= 024

NO. POSTE	COMM	NO ABRG	NOM POSTE/NO. TEL	PAGES	DUREE
001	OK		7134	002/002	00:00'42"

-COMITE D'ETHIQUE -

***** -HOTEL DIEU CHUM - ***** 514 412 7134- *****



COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE

Édifice Couper
3981, boulevard St-Laurier, Mezz 2
Montréal (Québec) H2W 1Y5

Le 11 décembre 2008

Dr Paul Lespérance
Département de psychiatrie
Hôpital Notre-Dame du CHUM
Pavillon Simard – 5^e étage
paul.lesperance@umontreal.ca

Objet: 08.108 – Approbation finale CÉR

Banque de données médicales des patients de l'Unité de neuromodulation
psychiatrique du CHUM

Cher Docteur,

Je confirme la réception du formulaire de consentement modifié – Version 04 décembre 2008 concernant l'approbation finale de votre projet décrit en rubrique.

À la lecture de tous les documents reçus, le tout est jugé satisfaisant. Je vous retourne sous pli une copie du formulaire portant l'estampille d'approbation du comité. Seul ce formulaire devra être utilisé pour signature par les sujets.

La présente constitue l'approbation finale, valide pour un an à compter du 18 novembre 2008, date de l'approbation initiale. Je vous rappelle que toute modification au protocole et/ou au formulaire de consentement en cours d'étude, doit être soumise pour approbation du comité d'éthique.

Cette approbation suppose que vous vous engagez :

1. à respecter la présente décision;
2. à respecter les moyens de suivi continu (cf Statuts et Règlements)
3. à conserver les dossiers de recherche pour une période d'au moins deux ans suivant la fin du projet afin permettre leur éventuelle vérification par une instance déléguée par le comité;
4. à respecter les modalités arrêtées au regard du mécanisme d'identification des sujets de recherche dans l'établissement.

CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

HÔTEL-DIEU (Siège social)
3840, rue Saint-Urbain
Montréal (Québec)
H2W 1T6

HÔPITAL NOTRE-DAME
1560, rue Sherbrooke Est
Montréal (Québec)
H2L 4M1

HÔPITAL SAINT-LUC
1858, rue Saint-Denis
Montréal (Québec)
H2X 3J4

APPENDICE B

PROJET DE BANQUE DE DONNÉES MÉDICALES ET TECHNOLOGIQUES DE L'UNITÉ DE NEUROMODULATION PSYCHIATRIQUE

puisque environ 80% des personnes souffrant d'un TOC non traité vont faire face à une progression chronique de leurs symptômes (Olsen, 2008). Néanmoins, entre 20 et 30% des patients avec un trouble obsessionnel-compulsif ne répondrait ni à la médication, ni aux thérapies psychologiques ou comportementales (Liu, 2008).

La prévalence de la schizophrénie oscille entre 0,4 à 1% de la population générale. Cependant, il s'agit d'une pathologie le plus souvent chronique, au pronostic réservé, et associée à des coûts élevés de santé. Malgré les avancées psychopharmacologiques récentes, près de 25% des patients schizophrènes présentent une symptomatologie délirante ou hallucinatoire chronique, réfractaire au traitement (persistance ou rechute fréquente des symptômes dits « positifs ») (Poulet et al, 2005). Plusieurs études récentes ont démontré l'utilité de la stimulation magnétique transcrânienne, une procédure peu invasive, chez des patients schizophrènes souffrant d'hallucinoïse auditive chronique. Une session de stimulation quotidienne (20 minutes, stimulation de faible fréquence) pendant 2 à 4 semaines en temporo-pariétal gauche, les zones corticales qui sous-tendent la perception de la parole, fut notamment associée à une réduction importante de celles-ci pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois (Stanford et al, 2007).

Sur référence, l'Unité de neuromodulation psychiatrique offrira, au cas par cas, ce type d'intervention dans les cas d'hallucinoïse réfractaire (symptômes « positifs ») ayant un impact clinique significatif.

Le syndrome de Gilles-de-la-Tourette

Le syndrome de Gilles-de-la-Tourette (Tourette) est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par de multiples tics moteurs et phoniques (vocaux). Le Tourette a été observé dans tous les groupes ethniques, et sociaux, par contre il est 3 à 9 fois plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes que chez les femmes (Bagheri, 1999). La prévalence du Tourette est actuellement estimée à environ 0,5 pour 1000 (Bruun, 1984). Les tics moteurs apparaissent généralement entre l'âge de 2 et 21 ans, mais l'âge moyen le plus rapporté est entre 4 et 6 ans (Robertson, 2000 ; Leckman, 2006). Le cours typique de l'évolution du syndrome passe par une phase d'exacerbation prépubertaire, une atténuation postpubertaire et une stabilisation des symptômes à l'âge adulte. Au cours du temps, les

tics moteurs et phoniques peuvent varier en terme de sévérité et de caractéristiques. L'étiologie du Tourette est reconnue comme étant majoritairement d'origine génétique. Diverses études ont aussi démontré l'importance de certains facteurs périnataux qui pourraient être en lien avec la sévérité des symptômes. (Leckman, 1990). Les études sur la pathophysiologie du syndrome de Gilles de la Tourette ont mis en avant des perturbations des ganglions de la base, du circuit cortico-striato-thalamo-cortical, ainsi que du noyau accumbens et du système limbique (Peterson, 2001 ; Robertson, 2000 ; Servello, 2008 ; Mink, 2006). Le Tourette est souvent associé à certaines comorbidités comme le trouble obsessionnel-compulsif, le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), les troubles anxieux, les comportements explosifs, etc (Robertson, 2000). Malgré les divers agents thérapeutiques utilisés (Robertson, 2000), environ 25% des patients Tourette vont voir leurs tics rester stable ou même augmenter à l'âge adulte (Bloch, 2006). Une portion non chiffrée de ces individus vont souffrir de tics très invalidants et chroniques.(douleur, impact sur le travail, ostracisation sociale).

Méthodologie clinique du programme

Les patients référés subiront une évaluation clinique et paraclinique exhaustive faisant partie intégrante d'une approche se voulant systématique dans la sélection des patients et leur suivi. Il s'agit de s'assurer d'un consensus d'équipe sur le diagnostic, l'évolution et de s'assurer que les traitements ont été optimaux avant de considérer une intervention thérapeutique en neuromodulation par l'équipe du CHUM.

Le cas échéant, une approche thérapeutique spécifique, sur mesure, sera proposée au patient parmi les suivantes, toutes reconnues par Santé Canada:

- . les électrochocs (électroconvulsothérapie, ECT) optimisés,
- . la stimulation magnétique transcrânienne (SMT),
- . l'implantation d'un stimulateur du nerf vague (SNV),
- . l'utilisation de la stimulation cérébrale profonde en neurochirurgie fonctionnelle (SCP).

II. VOLET ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES ET NOUVEAUX MODES DE PRATIQUE

Introduction

Dans le contexte du positionnement stratégique des neurosciences au CHUM, l'Unité de neuromodulation psychiatrique du CHUM est et sera amenée à évaluer, développer et proposer à sa clientèle psychiatrique (les patients avec des conditions psychiatriques diverses réfractaires aux traitements traditionnels) ou à sa clientèle non psychiatriques (patients référés pour des conditions neurologiques considérées réfractaires par les équipes traitantes, tels certains troubles du mouvements, migraines, douleurs d'origine neurologique, acouphènes, etc) des traitements nouveaux et novateurs, utilisant des protocoles et une instrumentation de pointe à divers stades de développement clinique.

Il est proposé ici de créer un véhicule de recherche clinique nous permettant d'évaluer l'impact des nouvelles technologies et des nouveaux modes de pratique en neuromodulation sur un certain nombre de domaines. Il importe d'être à l'avant-garde par rapport à d'autres centres universitaires qui ne disposent pas de l'expertise clinique ou de la concentration nécessaire de clientèles, et de s'acquitter d'un rôle d'évaluation des technologies et des nouveaux modes d'intervention qui sont d'ailleurs dévolus aux CHUs dans la loi. Il est proposé ici de le faire dans un cadre systématique, sécuritaire et avec des informations conséquentes au patient et avec son consentement formel.

III. LA BANQUE DE DONNÉES

Le programme de neuromodulation psychiatrique se doit de bien documenter ses décisions et le suivi. Il doit s'appuyer sur un ensemble d'informations cliniques et paracliniques éclairant ses décisions. Il doit pouvoir suivre cette population systématiquement et colliger des indicateurs cliniques de performance.

L'établissement d'une banque de données s'avère donc essentiel à son mandat.

Objectifs

- 1- Qualité et performance du programme de neuromodulation psychiatrique du CHUM
 - a) Établir nos statistiques internes en conformité avec les guides de pratique dans ce type d'intervention, notamment lors de la sélection des patients en pré-implantation.
 - b) Colliger des données systématiques sur l'évolution clinique des patients, leur taux d'amélioration et de rémission, leur qualité de vie et les coûts directs en soins de santé.
 - c) Comparer notre performance aux statistiques disponibles dans la littérature.

- 2- Détermination et suivi systématique des paramètres biologiques de la dépression, du TOC, du Tourette, de la schizophrénie ou d'autres indications neurologiques et l'impact de la neuromodulation.
 - a) Les patients auront tous une évaluation clinique exhaustive, dont plusieurs tests cliniques et paracliniques servant à documenter non seulement les symptômes mais aussi les marqueurs biologiques des conditions réfractaires. Cette investigation permettra la sélection prioritaire des patients les plus susceptibles de répondre à cette approche thérapeutique biologique.
 - b) Faire le suivi périodique et systématique des marqueurs biologiques des patients afin de renseigner le programme et ces cliniciens sur les patients à risque de rechute ou d'échec thérapeutique dans sa cohorte.

- 3- Évaluation et surveillance des diverses technologies utilisées et à venir en neuromodulation.

Les données concernent :

 - les technologies approuvées et utilisées cliniquement;
 - les technologies qui sont encore considérées pour des fins de recherche seulement ou en attente d'une demande de licence de Classe I ou II par Santé Canada.

Nous évaluerons ici des appareils médicaux à faibles risques pour le patient (classes I ou II selon la classification de Santé Canada). Un thermomètre et un stéthoscope sont des exemples d'appareils médicaux de classe I. Un appareil de classe I n'a pas besoin de licence pour être vendu au Canada car il est considéré à très faible risque pour le patient. Quant aux appareils de classe II, ils sont considérés à faibles risques pour le patient, mais nécessite une licence

spécifique. Des exemples d'appareils de classe II sont des endoscopes, des appareils à échographies, des appareils à rayon-X, des chaises roulantes motorisées. Ils sont généralement non invasifs.

Il ne s'agit pas ici de se substituer à des études spécifiques, souvent multicentriques et pilotées par les fabricants, qui visent à faire reconnaître des indications ou une valeur thérapeutique à un nouvel appareil thérapeutique (par exemple le « Direct Current Stimulation en développement - T. Zaehle et al. 2011). Nous ferons ainsi des démarches spécifiques auprès du CRCHUM, le cas échéant, pour tout projet de ce type, habituellement relié à un appareil médical de classe III et plus, i.e. qui comporte un risque au-delà de faible et qui est plus invasif. Des exemples d'appareils certifiés comme classe III sont les stimulateurs magnétiques transcrâniens (rTMS), un CPAP pour le traitement des apnées du sommeil. Les implants comme les pacemakers et les neurostimulateurs du nerf vague sont de classe IV.

Nous utiliserons le même mécanisme mis en place pour une gestion sécuritaire de cette banque et conforme aux directives du CRCHUM.

Nous souhaitons inclure des variables permettant d'évaluer et de ces technologies :

- des nouveaux protocoles de soins (même technologie, mais nouvelles recettes);
- l'utilisation de technologies émergentes de support à une technique de neuromodulation existante (par exemple la neuronavigation assistée par bras robotisé en rTMS décrite en annexe 1);

4- Analyse et publication des données et rayonnement du programme de neuromodulation psychiatrique du CHUM :

- a) présenter et publier nos résultats. À titre d'exemple, présenter et publier sur nos taux de réponse et de rémission, nos paramètres de stimulation, sur les événements ou réactions adverses, sur la qualité de vie de nos patients, sur l'analyse des coûts directs en soins de santé avant et après l'implantation (données de la RAMQ) et sur l'évolution des paramètres biologiques.

- b) contribuer à l'évolution des normes de sélection, d'implantation, de suivi et de programmation de la rTMS, du SNV et des autres technologies de neuromodulation (actuelles ou en émergence) dans les
- c) rechercher les variables cliniques, démographiques et paracliniques prédictives de réponse thérapeutique.

Type de banque de données médicales

Nous planifions une banque de données nominalisée pour le suivi systématique, mais qui sera dénominalisée pour toute utilisation visant à la diffusion ou publication des résultats.

Nous croyons que cette population sévèrement malade doit pouvoir être contactée rapidement par les administrateurs ou les cliniciens dans l'éventualité d'informations ultérieures susceptibles d'affecter leur évolution. Par exemple, nous devons pouvoir avoir accès en tout temps et rapidement au numéro de série du neurostimulateur implanté devant un éventuel rappel ou reprogrammation urgente demandés par le fabricant (Cyberonics USA ou autre fabricant le cas échéant).

La banque de données sera administrée principalement par le Dr Paul Lespérance. Une copie de sauvegarde sur DVD et clé USB (sous clé) et sur serveur sécurisé est proposée.

1- Données médicales de la banque

Nous comptons colliger les données médicales suivantes :

- données sociodémographiques
- données de l'histoire médicale, incluant les antécédents personnels, familiaux et l'histoire de résistance aux traitements conventionnels
- échelles symptomatiques pertinentes au trouble faisant l'objet du traitement
- Données paracliniques telles que des résultats de laboratoire ou d'imagerie.

Il est proposé de recueillir certaines de ces données à des intervalles fixes, i.e. avant le début du traitement puis selon des fenêtres temporelles à définir selon les modalités thérapeutiques retenues.

2- Données technologiques de la banque

Nous proposons ici un cadre de référence pour définir les variables pertinentes qui seront incluses:

1- Les variables d'efficacité de la technologie et du nouveau mode d'intervention

- Impact sur la charge clinique (visites, durée moyenne)
- Impact clinique (en lien avec la « banque de données médicales des patients de l'Unité de neuromodulation psychiatrique du CHUM »)
- Impact économique (impact sur les coûts de soins, ajout ou retrait de personnel)

2- Les variables de fiabilité de la technologie

- Comportement général de la technologie
- Coûts et impacts de l'entretien
- Répertoire des pannes ou bris et des événements imprévus de la technologie et impacts sur la continuité des services (par exemple jours de non utilisation secondaires à des bris)

3- Les variables de sécurité de la technologie

- Tous les effets secondaires rapportés,
- Protocoles utilisés pour chaque patient/type d'appareil implanté, numéro de série

Il est donc important et justifié cliniquement de constituer un mécanisme centralisé de collecte de ces données. Ces informations feront partie intégrante de la banque de données de l'Unité de neuromodulation psychiatrique du CHUM. Il importe aussi de pouvoir facilement identifier les patients dans les cas éventuels de rappel par les fabricants, de mise-à-jour des logiciels, etc. Bien que nous ayons ces informations dans le dossier source hospitalier présentement, la plate-forme Oacis n'est malheureusement pas conçue pour satisfaire ce type de besoin avec efficacité. Les données de la banque seront dénominalisées pour fins de publication ou d'enseignement.

IV. ANALYSE DES DONNÉES

Trois types d'analyse sont à prévoir, lorsque le nombre de patients sera suffisant:

- 1- Établissement des données descriptives des données démographiques, cliniques et paracliniques (Moyenne, distribution, médiane, écart-type)
- 2- Analyses de covariance entre le temps 0 (pré-traitement), et les autres temps d'observation visant à déterminer les changements dans les mesures de devenir clinique.
- 3- Analyse corrélacionnelle - Déterminer les variables prédictives de changement (corrélacion paramétrique ou non paramétriques selon la distribution des données) et éventuellement des analyses de régression multiple (logistique ou linéaire) permettant des modèles prédictifs à plusieurs variables.

V. CONSENTEMENT ECLAIRE

Le consentement à l'intervention chirurgicale et à l'investigation se rattachant au programme est obtenu des patients périodiquement, en respect des principes déontologiques qui régissent la pratique médicale. Les options thérapeutiques proposées le sont dans un cadre clinique.

Le consentement à la participation à la banque de données (volet clinique et technologique) sera obtenu explicitement par un consentement séparé, que le patient pourra retirer en tout temps, sans aucun préjudice dans son suivi clinique.

Le consentement à l'utilisation de nouvelles technologies sera obtenu explicitement par un consentement séparé, que le patient pourra retirer en tout temps, sans aucun préjudice dans son suivi clinique (un formulaire de consentement pour chaque nouvelle technologie).

VI. FINANCEMENT

Le financement pour l'établissement de la banque de données provient du programme des maladies affectives du CHUM. Il s'agit d'une méthodologie nécessaire au bon suivi clinique de la clientèle.

Par ailleurs, l'utilisation de la banque pour fin d'analyse et les frais associés à la diffusion de résultats seront financés par le fond académique du département de psychiatrie du CHUM (autofinancement).

References

- Antony, M.M., Downie, F., & Swinson, P.R. (1998). Diagnostic issues and epidemiology in obsessive-compulsive disorder. In: Swinson, R.P., Antony, M.M., Rachman, S., et al., eds. Obsessive-compulsive disorder: Theory, research, and treatment. New York: Guilford, 3-32.
- Bagheri, M.M., Kerbeshian, J., & Burd, L.(1999). Recognition and management of Tourette's syndrome and tic disorders. *American Family Physician*, 59(8), 2263-72, 2274.
- Berlim M.T., Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry* 2007; 52:46-54.
- Binder, E.B., & Holsboer, F. Pharmacogenomics and antidepressant drugs. (2006). *Annals of medicine*, 38(2), 82-94.
- Björgvinsson, T., Hart, J., & Heffelfinger, S. (2007). Obsessive-compulsive disorder: update on assessment and treatment. *Journal of psychiatric practice*, 13(6), 362-72.
- Bloch, M.H., Peterson, B.S., Scahill, L., Otko, J., Katsovich, L., et al. Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. (2006). *Archives of Pediatric & Adolescent Medicine*, 160(1), 65-9.
- Bruun, R.D. (1984). Gilles de la Tourette's syndrome : an overview of clinical experience. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 23, 126-33.
- Dougherty, D.D., Rauch, S.L., & Jenike, M.A. (2004). Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychology*, 60(11), 1195-202.
- Fava M., Diagnosis and definition of Treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53: 649-659.
- Foa, E.B., et al. (2005). Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 162(1), 151-61.
- Georges M.S. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as Usual for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* 2005;58:364-373.
- Health Services/Technology Assessment Text. Table 1: prevalence of depressive illness. In: *Guide to Clinical Preventive Services*, 3rd Edition: Recommendations and Systematic

Evidence Reviews. Bethesda, Md: National Library of Medicine. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat3.table.2147. Accessed May 11, 2005.

- Karno, M., Golding, J.M., Sorenson, S.B., & Burnam, M.A. (1988). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. Archives of General Psychiatry, 45(12), 1094-9.
- Kempermann, G., Kronenberg, G. (2003). Depressed new neurons--adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. Biological Psychiatry, 54(5), 499-503.
- Kopell, B.H., & Greenberg, B.D. (2008). Anatomy and physiology of the basal ganglia: Implications for the DBS in psychiatry. Neuroscience et Biobehavioral sciences reviews, 32(3), 408-22.
- Leckman, J.F., Dolnansky, E.S., Hardin, M.T., Clubb, M., Walkup, J.T., et al. (1990). Perinatal factors in the expression of Tourette's syndrome an exploratory study. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 29(2), 220-6.
- Leckman, J.F., Bloch, M.H., Scahill, L., & King, R.A. (2006). Tourette Syndrome: The Self Under Siege. Journal of Child Neurology, 21(8), 642-9.
- Mink, J.W. (2006). Neurobiology of basal ganglia and Tourette syndrome: basal ganglia circuits and thalamocortical outputs. Advances in neurology, 99, 89-98.
- Olsen, T., Mais A.H., Bilet, T., & Martinsen, E.W. (2008). Treatment of obsessive-compulsive disorder : personal follow-up of a 10-year material from an outpatient county clinic. Nordic Journal of Psychiatry, 62(1), 39-45.
- Peterson, B.S., Staib, L., Scahill, L., Zhang, H., Anderson, C., et al. (2001). Regional Brain and Ventricular Volumes in Tourette Syndrome. Archives of General Psychiatry, 58(5), 427-40.
- Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Dalery J, d'Amato T, Saoud M. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2005 Jan 15;57(2):188-91.
- Robertson, M.M. (2000). Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. Brain: a journal of neurology, 123 (Pt 3), 425-62.

- Segal Z.V., Whitney D.K., Lam R.W. and the CANMAT Depression Work Group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. III-Psychotherapy. Can J Psychiatry 2001; 46: 29S-37S.
- Servello, D., Porta, M., Sassi, M., Brambilla, A., & Robertson, M.M. (2008). Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment : the surgery and stimulation. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 79(2), 111-2.
- Simon GE, VonKorff M. (1995). Recognition, management, and outcomes of depression in primary care. Archives of family medicine, 4, 99-105.
- Stanford AD, Sharif Z, Corcoran C, Urban N, Malaspina D, Lisanby SH. rTMS strategies for the study and treatment of schizophrenia: a review. J Clin Psychiatry. 2007 Mar;68(3):416-21
- Steiner, B., Wolf, S., & Kempermann, G. (2006) Adult neurogenesis and neurodegenerative disease. Regenerative Medicine, (1), 15-28.
- Uhr, M., et al. (2008). Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. Neuron, 57(2), 203-9.
- Visser-Vandewalle, V. (2007). DBS in tourette syndrome: rational, current status and future prospects. Acta Neurochirurgica. Supplementum, 97(Pt 2), 215-22.
- Zaehle T, Sandmann P, Thorne JD, Jäncke L, Hermann CS. (2011). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioral and electrophysiological evidence. BMC Neuroscience, 12(2),

BIBLIOGRAPHIE

1. Abbott, C.C., Gallegos, P., Rediske, N., Lemke, N.T. et Quinn, D.K. (2014). A review of longitudinal electroconvulsive therapy: neuroimaging investigations. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 27(1), 33-46.
2. ADAPT Research Group, Martin, B.K., Szekely, C., Brandt, J., Piantadosi, S., Breitner, J.C., ... Mullan, M. (2008). Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Archives of Neurology*, 65(7), 896-905.
3. Airaksinen, E., Larsson, M., Lundberg, I. et Forsell, Y. (2004). Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population-based study. *Psychological Medicine*, 34(1), 83-91.
4. Airaksinen, E., Wahlin, Å., Larsson, M. et Forsell, Y. (2006). Cognitive and social functioning in recovery from depression: results from a population-based three-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 96(1-2), 107-110.
5. Akert, K., Glicksman, M.A., Lang, W., Grob, P. et Huber, A. (1980). The Edinger-Westphal nucleus in the monkey. A retrograde tracer study. *Brain Research*, 184(2), 491-498.
6. Alexander, M.P., Stuss, D.T. et Fansabedian, N. (2003). California Verbal Learning Test: performance by patients with focal frontal and non-frontal lesions. *Brain*, 126(6), 1493-1503.
7. Alnæs, D., Sneve, M.H., Espeseth, T., Endestad, T., van de Pavert, S.H. et Laeng, B. (2014). Pupil size signals mental effort deployed during multiple object tracking and predicts brain activity in the dorsal attention network and the locus coeruleus. *Journal of Vision*, 14(4). doi: 10.1167/14.4.1
8. American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders-DSM-IV-TR* (4th ed.). Washington DC: American Psychiatric Association.

9. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*: (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Press.
10. Anacker, C., O'Donnell, K.J. et Meaney, M.J. (2014). Early life adversity and the epigenetic programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(3), 321-333.
11. Anderson, R.J., Frye, M.A., Abulseoud, O.A., Lee, K.H., McGillivray, J.A., Berk, M. et Tye, S.J. (2012). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: efficacy, safety and mechanisms of action. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(8), 1920-1933.
12. Ardell, J.L. et Randall, W.C. (1986). Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart. *The American Journal of Physiology*, 251(4 Pt 2), H764-773.
13. Aston-Jones, G., Ennis, M., Pieribone, V.A., Nickell, W.T. et Shipley, M.T. (1986). The brain nucleus locus coeruleus: restricted afferent control of a broad efferent network. *Science*, 234(4777), 734-737.
14. Aston-Jones, G., Chiang, C. et Alexinsky, T. (1991). Discharge of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving rats and monkeys suggests a role in vigilance. *Progress in Brain Research*, 88, 501-520.
15. Baldinger, P., Lotan, A., Frey, R., Kasper, S., Lerer, B. et Lanzenberger, R. (2014). Neurotransmitters and electroconvulsive therapy. *The Journal of ECT*, 30(2), 116-121.
16. Baldo, J.V., Delis, D., Kramer, J. et Shimamura, A.P. (2002). Memory performance on the California Verbal Learning Test-II: findings from patients with focal frontal lesions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(4), 539-546.
17. Banken, R. (2003). *L'utilisation des électrochocs au Québec: Résumé*. Repéré sur le site: <http://www.iusmm.ca/documents/pdf/Hopital/cle%2056/rapport-aetmis.pdf>.
18. Barrett, J., Della-Maggiore, V., Chouinard, P.A. et Paus, T. (2004). Mechanisms of action underlying the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on mood: behavioral and brain imaging studies. *Neuropsychopharmacology*, 29(6), 1172-1189.

19. Barrickman, L.L., Perry, P.J., Allen, A.J., Kuperman, S., Arndt, S.V., Herrman, K.J. et Schumacher, E. (1995). Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficits hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34(5), 649-657.
20. Basso, M.R. et Bornstein, R.A. (1999). Relative deficits in recurrent versus first-episode major depression on a word-list learning task. *Neuropsychology*, 13(4), 557-563.
21. Baune, B.T., Miller, R., McAfoose, J., Johnson, M., Quirk, F. et Mitchell, D. (2010). The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. *Psychiatry Research*, 176(2-3), 183-189.
22. Baxter, L.R.Jr., Schwartz, J.M., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Guze, B.H., Selin, C.E., ... Sumida, R.M. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Archives of General Psychiatry*, 46(3), 243-250.
23. Bearden, C.E., Glahn, D.C., Monkul, E.S., Barrett, J., Najt, P., Villarreal, V. et Soares, J.C. (2006). Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. *Psychiatry Research*, 142(2-3), 139-150.
24. Beck, J., Bruni, N., Brand, S. et Holsboer-Trachsler, E. (2015). Repeated cortisol awakening response as predictor of antidepressant treatment outcome with duloxetine. *Neuropsychobiology*, 71(2), 97-102.
25. Behnken, A., Schöning, S., Gerss, J., Konrad, C., de Jong-Meyer, R., Zwanzger, P. et Arolt, V. (2010). Persistent non-verbal memory impairment in remitted major depression – caused by encoding deficits?. *Journal of Affective Disorders*, 122(1-2), 144-148.
26. Benedetti, F., Arduino, C., Costa, S., Vighetti, S., Tarenzi, L., Rainero, I. et Asteggiano, G. (2006). Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain*, 121(1-2), 133-144.

27. Benedict, R.H. et Zgaljardic, D.J. (1998). Practice effects during repeated administrations of memory tests with and without alternate forms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 339-352.
28. Ben-Menachem, E., Mañon-Espaillet, R., Ristanovic, R., Wilder, B.J., Stefan, H., Mirza, W., ... Wernicke, J.F. (1994). Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia*, 35(3), 616-626.
29. Ben-Menachem, E. (2001). Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 18(5), 415-418.
30. Ben-Menachem, E. (2002). Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *The Lancet. Neurology*, 1(8), 477-482.
31. Benton, A.L., Hamsher, K. et Sivan, A.B. (1994). Multilingual aphasia examination, 3rd edition. Iowa: AJA Associates.
32. Berk, M., Williams, L.J., Jacka, F.N., O'Neil, A., Pasco, J.A., Moylan, S., ... Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*, 11:200. doi: 10.1186/1741-7015-11-200.
33. Berlim, M.T., Van den Eynde, F. et Daskalakis, J.Z. (2013). Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology*, 38(4), 543-551.
34. Berlim, M.T., van den Eynde, F., Tovar-Perdomo, S. et Daskalakis, Z.J. (2014). Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychological Medicine*, 44(2), 225-239.
35. Berridge, C.W. et Waterhouse, B.D. (2003). The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews*, 42(1), 33-84.

36. Berrino, L., Pizzirusso, A., Maione, S., Vitagliano, S., D'Amico, M. et Rossi, F. (1996). Hypothalamic paraventricular nucleus involvement in the pressor response to N-methyl-d-aspartic acid in the periaqueductal grey matter. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 353(2), 157-160.
37. Bianca, R., Sansone, G., Cueva-Rolon, R., Gomez, L.E., Ganguglia-Pirovano, M., Beyer, C. ... Komisaruk, B.R. (1994). Evidence that the vagus nerve mediates a response to vaginocervical stimulation after spinal cord transection in the rat. *Society for Neurosciences. Abstract 20*, 961.
38. Bianca, R. et Komisaruk, B.R. (2007). Pupil dilatation in response to vagal afferent electrical stimulation is mediated by inhibition of parasympathetic outflow in the rat. *Brain Research*, 1177, 29-36.
39. Bird, C.M., Papadopoulou, K., Ricciardelli, P., Rossor, M.N. et Cipolotti, L. (2004). Monitoring cognitive changes: psychometric properties of six cognitive tests. *British Journal of Clinical Psychology*, 43(Pt2), 197-210.
40. Biringer, E., Lundervold, A., Stordal, K., Mykletun, A., Egeland, J., Bottlender, R. et Lund A. (2005). Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(6), 373-380.
41. Biringer, E., Mykletun, A., Sundet, K., Kroken, R., Stordal, K.I. et Lund, A. (2007). A longitudinal analysis of neurocognitive function in unipolar depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(8), 879-891.
42. Biringer, E., Rongve, A. et Lund, A. (2009). A review of modern antidepressants' effects on neurocognitive function. *Current Psychiatric Reviews*, 5(3), 164-174.
43. Bitsios, P., Szabadi, E. et Bradshaw, C.M. (1999). Comparison of the effects of venlafaxine, paroxetine and desipramine on the pupillary light reflex in man. *Psychopharmacology*, 143(3), 286-292.
44. Bockting, C.L., Hollon, S.D., Jarrett, R.B., Kuyken, W. et Dobson, K. (2015). A lifetime approach to major depressive disorder: The contributions of psychological

- interventions in preventing relapse and recurrence. *Clinical Psychology Review*. doi : 10.1016/j.cpr.2015.02.003.
45. Boeker, H., Schulze, J., Richter, A., Nikisch, G., Schuepbach, D. et Grimm, S. (2012). Sustained cognitive impairments after clinical recovery of severe depression. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 200(9), 773-776.
 46. Bonaz, B., Picq, C., Sinniger, V., Mayol, J.F. et Clarençon, D. (2013). Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterology & Motility*, 25(3), 208-221.
 47. Boon, P., Moors, I., De Herdt, V. et Vonck, K. (2006). Vagus nerve stimulation and cognition. *Seizure*, 15(4), 259-263.
 48. Borkowska, A. et Rybakowski, J.K. (2001). Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disorders*, 3(2), 88-94.
 49. Borovikova, L.V., Ivanova, S., Zhang, M., Yang, H., Botchkina, G.I., Watkins, L.R., ... Tracey, K.J. (2000). Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 405(6785), 458-462.
 50. Bosch, O.G., Wagner, M., Jessen, F., Kühn, K.U., Joe, A., Seifritz, E., ... Quednow, B.B. (2013). Verbal memory deficits are correlated with prefrontal hypometabolism in (18)FDG PET of recreational MDMA users. *PLoS One*, 8(4), e61234.
 51. Breen, L.A., Burde, R.M. et Loewy, A.D. (1983). Brainstem connections to the Edinger-Westphal nucleus of the cat: a retrograde tracer study. *Brain Research*, 261(2), 303-306.
 52. Bremner, F. (2009). Pupil evaluation as a test for autonomic disorders. *Clinical Autonomic Research*, 19(2), 88-101.
 53. Bruder, G.E., Alvarenga, J.E., Alschuler, D., Abraham, K., Keilp, J.G., Hellerstein, D.J., ... McGrath, P.J. (2014). Neurocognitive predictors of antidepressant clinical response. *Journal of Affective Disorders*, 166, 108-114.
 54. Brunoni, A.R., Lopes, M., Kaptchuk, T.J. et Fregni, F. (2009). Placebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic

- review and meta-analysis. *PLoS one*, 4(3), e4824. doi: 10.1371/journal.pone.0004824.
55. Burt, D.B., Zembar, M.J. et Niederehe, G. (1995). Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychological Bulletin*, 117(2), 285-305.
 56. Bye, C.E., Clubley, M., Henson, T., Peck, A.W., Smith, S.A. et Smith, S.E. (1979). Changes in the human light reflex as a measure of the anticholinergic effects of drugs. A comparison with other measures. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 15(1), 21-25.
 57. Buschke, H. et Fuld, P.A. (1974). Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*, 24(11), 1019-1025.
 58. Cahill, L. et McGaugh, J.L. (1996). Modulation of memory storage. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(2), 237-242.
 59. Calamia, M., Markon, K. et Tranel, D. (2012). Scoring higher the second time around: meta-analyses of practice effects in neuropsychological assessment. *The Clinical Neuropsychologist*, 26(4), 543-570.
 60. Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C. et MacQueen, G.M. (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 161(4), 598-607.
 61. Carreño, M., Donaire, A. et Sánchez-Carpintero, R. (2008). Cognitive disorders associated with epilepsy: diagnosis and treatment. *The Neurologist*, 14(6 S1), S26-34.
 62. Carroll, B.J., Martin, F.I. et Davies, B. (1968). Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-0-H.C.S. levels in severe depressive illness. *British Medical Journal*, 3(5613), 285-287.
 63. Cassens, G., Wolfe, L. et Zola, M. (1990). The neuropsychology of depressions. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 2(2), 202-213.
 64. Chae, J.H., Nahas, Z., Lomarev, M., Denslow, S., Lorberbaum, J.P., Bohning, D.E. et George, M.S. (2003). A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). *Journal of Psychiatric Research*, 37(6), 443-455.

65. Chamberlain, S.R. et Robbins, T.W. (2013). Noradrenergic modulation of cognition: therapeutic implications. *Journal of Psychopharmacology*, 27(8), 694-718.
66. Christensen, M.V., Kyvik, K.O. et Kessing, L.V. (2006). Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychological Medicine*, 36(8), 1119-1129.
67. Christmas, D., Steele, J.D., Tolomeo, S., Eljamel, M.S. et Matthews, K. (2013). Vagus nerve stimulation for chronic major depressive disorder: 12-month outcomes in highly treatment-refractory patients. *Journal of Affective Disorders*, 150(3), 1221-1225.
68. Clark, K.B., Krahl, S.E., Smith, D.C. et Jensen, R.A. (1995). Post-training unilateral vagal stimulation enhances retention performance in the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 63(3), 213-216.
69. Clark, K.B., Smith, D.C., Hassert, D.L., Browning, R.A., Naritoku, D.K. et Jensen, R.A. (1998). Posttraining electrical stimulation of vagal afferents with concomitant vagal efferent inactivation enhances memory storage processes in the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 70(3), 364-373.
70. Clark, K.B., Naritoku, D.K., Smith, D.C., Browning, R.A. et Jensen, R.A. (1999). Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nature Neuroscience*, 2(1), 94-98.
71. Clark, L., Sarna, A. et Goodwin, G.M. (2005). Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. *The American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1980-1982.
72. Clarke, B.M., Upton, A.R., Griffin, H., Fitzpatrick, D. et DeNardis, M. (1997). Chronic stimulation of the left vagus nerve: cognitive motor effects. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 24(3), 226-229.
73. Colloca, L. et Grillon, C. (2014). Understanding placebo and nocebo responses for pain management. *Current Pain and Headache Reports*, 18(6), 419.

74. Conway, C.R., Sheline, Y.I., Chibnall, J.T., George, M.S., Fletcher, J.W. et Mintun, M.A. (2006). Cerebral blood flow changes during vagus nerve stimulation for depression. *Psychiatry Research*, 146(2), 179-184.
75. Conway, C.R., Chibnall, J.T., Gangwani, S., Mintun, M.A., Price, J.L., Hershey, T., ... Sheline, Y.I. (2012a). Pretreatment cerebral metabolic activity correlates with antidepressant efficacy of vagus nerve stimulation in treatment-resistant major depression: a potential marker for response?. *Journal of Affective Disorders*, 139(3), 283-290.
76. Conway, C.R., Sheline, Y.I., Chibnall, J.T., Bucholz, R.D., Price, J.L., Gangwani, S. et Mintun, M.A. (2012b). Brain blood-flow change with acute vagus nerve stimulation in treatment-refractory major depressive disorder. *Brain Stimulation*, 5(2), 163-171.
77. Conway, C.R., Chibnall, J.T., Gebara, M.A., Price, J.L., Snyder, A.Z., Mintun, M.A., ... Sheline, Y.I. (2013). Association of cerebral metabolic activity changes with vagus nerve stimulation antidepressant response in treatment-resistant depression. *Brain stimulation*, 6(5), 788-797.
78. Crawford, J.R., Stewart, L.E. et Moore, J.W. (1989). Demonstration of savings on the AVLT and development of a parallel form. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11(6), 975-981.
79. Cristancho, P., Cristancho, M.A., Baltuch, G.H., Thase, M.E. et O'Reardon, J.P. (2011). Effectiveness and safety of vagus nerve stimulation for severe treatment-resistant major depression in clinical practice. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(10), 1376-1382.
80. Crown, W.H., Finkelstein, S., Berndt, E.R., Ling, D., Poret, A.W., Rush, J. et Russell, J.M. (2002). The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(11), 963-971.
81. Cuijpers, P., Dekker, J., Hollon, S.D. et Andersson, G. (2009). Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(9), 1219-1229.

82. Cyberonics (2014). VNS Therapy-frequently asked questions. Repéré à: <http://us-cyberonics.com/vns-therapy/frequently-asked-questions>.
83. Daban, C., Martínez-Arán, A., Cruz, N. et Vieta, E. (2008). Safety and efficacy of the Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 110(1-2), 1-15.
84. Dantzer, R. (2009). Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 29(2), 247-264.
85. Desbeaumes Jodoin, V., Richer, F., LaGarde, E., Fournier-Gosselin, M.-P. et Lespérance, P. (2015). Chronic vagus nerve stimulation in treatment refractory depression: long-term cognitive effects. Manuscript submitted for publication.
86. Deutsch Lezak, M., Howieson, D.B., Bigler, E.D. et Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (fifth edition). New York: Oxford University Press.
87. Dewa, C.S., Thompson, A.H. et Jacobs, P. (2011). The association of treatment of depressive episodes and work productivity. *Canadian Journal of Psychiatry*, 56(12), 743-750.
88. Dienes, K.A., Hammen, C., Henry, R.M., Cohen, A.N. et Daley, S.E. (2006). The stress sensitization hypothesis: understanding the course of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 95(1-3), 43-49.
89. Dodrill, C.B. et Morris, G.L. (2001). Effects of Vagal Nerve Stimulation on cognition and quality of life in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2(1), 46-53.
90. Dolan, R.J., Bench, C.J., Brown, R.G., Scott, L.C. et Frackowiak, R.S. (1994). Neuropsychological dysfunction in depression: the relationship to regional cerebral blood flow. *Psychological Medicine*, 24(4), 849-857.
91. Dorr, A.E. et Debonnel, G. (2006). Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318(2), 890-898.
92. Douglas, K.M. et Porter, R.J. (2009). Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression. *The Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 43(12), 1105-1117.

93. Dractu, L. et Calil, H.M. (1989). The dexamethasone suppression test: its relationship to diagnoses, severity of depression and response to treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 13(1-2), 99-117.
94. Drevets, W.C., Price, J.L., Simpson, J.R.Jr., Todd, R.D., Reich, T., Vannier, M., et Raichle, M.E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386i(6627), 824-827.
95. Drevets, W.C. (2000). Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research*, 126, 413-431.
96. Dubin, M.J., Weissman, M.M., Xu, D., Bansal, R., Hao, X., Liu, J., ... Peterson, B.S. (2012). Identification of a circuit-based endophenotype for familial depression. *Psychiatry Research*, 201(3), 175-181.
97. Dunkin, J.J., Leuchter, A.F., Cook, I.A., Kasl-Godley, J.E., Abrams, M. et Roseberg-Thompson, S. (2000). Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 60(1), 13-23.
98. Eaton, W.W., Shao, H., Nestadt, G., Hochang Lee, B., Bienvenu, O.J. et Zandi, P. (2008). Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65(5), 513-520.
99. Elger, G., Hoppe, C., Falkai, P., Rush, A.J. et Elger, C.E. (2000). Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Research*, 42(2-3), 203-210.
100. Elinson, L., Houck, P., Marcus, S.C. et Pincus, H.A. (2004). Depression and the ability to work. *Psychiatric Services*, 55(1), 29-34.
101. Ellis, C.J. (1981). The pupillary light reflex in normal subjects. *British Journal of Ophthalmology*, 65(11), 754-759.
102. Eranti, S., Mogg, A., Pluck, G., Landau, S., Purvis, R., Brown, R.G., ... McLoughlin, D.M. (2007). A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *The American Journal of Psychiatry*, 164(1), 73-81.

103. Essex, M.J., Shirtcliff, E.A., Burk, L.R., Ruttle, P.L., Klein, M.H., Slattery, M.J., ...Armstrong, J.M. (2011). Influence of early life stress on later hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning and its covariation with mental health symptoms: a study of the allostatic process from childhood into adolescence. *Development and Psychopathology*, 23(4), 1039-1058.
104. Farzan, F., Boutros, N.N., Blumberger, D.M. et Daskalakis, Z.J. (2014). What does the electroencephalogram tell us about the mechanisms of action of ECT in major depressive disorders?. *The Journal of ECT*, 30(2), 98-106.
105. Fawcett, J.A. et Bunney, W.E. Jr. (1967). Pituitary adrenal function and depression. An outline for research. *Archives of General Psychiatry*, 16(5), 517-535.
106. Ferguson, J.M., Wesnes, K.A. et Schwartz, G.E. (2003). Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. *International Clinical Psychopharmacology*, 18(1), 9-14.
107. Foley, J.O. et DuBois, F. (1937). Quantitative studies of the vagus nerve in the cat. I. The ratio of sensory and motor studies. *The Journal of Comparative Neurology*, 67(1), 49-67.
108. Follesa, P., Biggio, F., Gorini, G., Caria, S., Talani, G., Dazzi, L., ... Biggio, G. (2007). Vagus nerve stimulation increases norepinephrine concentration and the gene expression of BDNF and bFGF in the rat brain. *Brain Research*, 1179, 28-34.
109. Fotiou, F., Fountoulakis, K.N., Goulas, A., Alexopoulos, L. et Palikaras, A. (2000). Automated standardized pupillometry with optical method for purposes of clinical practice and research. *Clinical Physiology*, 20(5), 336-347.
110. Fountoulakis, K., Fotiou, F., Iacovides, A., Tsiptsios, J., Goulas, A., Tsolaki, M. et Ierodiakonou, C. (1999). Changes in pupil reaction to light in melancholic patients. *International Journal of Psychophysiology*, 31(2), 121-128.
111. Fountoulakis, K.N., Siamouli, M., Kaprinis, G. et Fotiou, F. (2005). Changes in the pupil reflex arc in depressive patients. *Journal of Affective Disorders*, 87(2-3), 341-342.

- 112.Fountoulakis, K.N., Iacovides, A., Karamouzis, M., Gerasimou, G., Grammatikos, P., Fotiou, F. et Kaprinis, G. (2007). Is it possible to predict the long-term response to venlafaxine with the use of biological markers and psychophysiological methods? *Journal of Affective Disorders*, 99(1-3), 155-163.
- 113.Fournier, J.C., DeRubeis, R.J., Hollon, S.D., Dimidjian, S., Amsterdam, J.D., Shelton, R.C. et Fawcett, J. (2010). Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 303(1), 47-53.
- 114.Frodl, T., Jäger, M., Smajstrlova, I., Born, C., Bottlender, R., Palladino, T., ... Meisenzahl, E.M. (2008). Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 33(5), 423-430.
- 115.Furmaga, H., Shah, A. et Frazer, A. (2011). Serotonergic and noradrenergic pathways are required for the anxiolytic-like and antidepressant-like behavioral effects of repeated vagal nerve stimulation in rats. *Biological Psychiatry*, 70(10), 937-945.
- 116.Furmaga, H., Sadhu, M. et Frazer, A. (2012). Comparison of Δ FosB immunoreactivity induced by vagal nerve stimulation with that caused by pharmacologically diverse antidepressants. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 341(2), 317-325.
- 117.George, M.S., Wassermann, E.M., Williams, W.A., Callahan, A., Ketter, T.A., Basser, P., ... Post, R.M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport*, 6(14), 1853-1856.
- 118.George, M.S., Nahas, Z., Bohning, D.E., Mu, Q., Kozel, F.A., Borckhardt, J. et Denslow, S. (2004). Mechanisms of action of vagus nerve stimulation (VNS). *Clinical Neuroscience Research*, 4(1-2), 71-79.
- 119.George, M.S., Rush, A.J., Marangell, L.B., Sackeim, H.A., Brannan, S.K., Davis, S.M., ... Goodnick, P. (2005). A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 58(5), 364-373.

120. George, M.S. et Aston-Jones, G. (2010). Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 301-316.
121. Georgotas, A., Stokes, P., McCue, R.E., Dubow, A., Welkowitz, J., Friedman, E., ... Cooper, T.B. (1986). The usefulness of DST in predicting response to antidepressants: a placebo-controlled study. *Journal of Affective disorders*, 11(1), 21-28.
122. Ghacibeh, G.A., Shenker, J.I., Shenal, B., Uthman, B.M. et Heilman, K.M. (2006). The influence of vagus nerve stimulation on memory. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 19(3), 119-122.
123. Glahn, D.C., Bearden, C.E., Niendam, T.A. et Escamilla, M.A. (2004). The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders*, 6(3), 171-182.
124. Gold, P.W. et Chrousos, G.P. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry*, 7(3), 254-275.
125. Golden, C.J. (1978). *Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses*. Chicago, Illinois : Skoelting.
126. Goodwin, G.M. (1997). Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. *Journal of Psychopharmacology*, 11(2), 115-122.
127. Gorlyn, M., Keilp, J.G., Grunebaum, M.F., Taylor, B.P., Oquendo, M.A., Bruder, G.E., ... Mann, J.J. (2008). Neuropsychological characteristics as predictors of SSRI treatment response in depressed subjects. *Journal of Neural Transmission*, 115(8), 1213-1219.
128. Gorwood, P., Corruble, E., Falissard, B. et Goodwin, G.M. (2008). Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length

- of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *The American Journal of Psychiatry*, 165(6), 731-739.
129. Gorwood, P., Richard-Devantoy, S., Baylé, F. et Cléry-Melin, M.L. (2014). Psychomotor retardation is a scar of past depressive episodes, revealed by simple cognitive tests. (2014). *European Neuropsychopharmacology*, 24(10), 1630-1640.
 130. Granholm, E., Asarnow, R.F., Sarkin, A.J. et Dykes, K.L. (1996). Pupillary responses index cognitive resource limitations. *Psychophysiology*, 33(4), 457-461.
 131. Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermpohl, F., ... Northoff, G. (2008). Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 63(4), 369-376.
 132. Grimonprez, A., Raedt, R., Portelli, J., Dauwe, I., Larsen, L.E., Bouckaert, C., ... Vonck, K. (2015). The antidepressant-like effect of vagus nerve stimulation is mediated through the locus coeruleus. *Journal of Psychiatric Research*, 68, 1-7.
 133. Groves, D.A. et Brown, V.J. (2005). Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(3), 493-500.
 134. Guo, W., Liu, F., Zhang, Z., Liu, J., Yu, M., Zhang, J., ... Zhao, J. (2014). Unidirectionally affected causal connectivity of cortico-limbic-cerebellar circuit by structural deficits in drug-naïve major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 172C, 410-416.
 135. Gupta, M., Holshausen, K., Best, M.W., Jokic, R., Milev, R., Bernard, T., ... Bowie, C.R. (2013). Relationships among neurocognition, symptoms, and functioning in treatment-resistant depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28(3), 272-281.
 136. Hallböök, T., Lundgren, J., Stjernqvist, K., Blennow, G., Strömblad, L.G. et Rosén, I. (2005). Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behavior and mood. *Seizure*, 14(7), 504-513.

137. Hamilton, M.J., Smith, P.R. et Peck, A.W. (1983). Effects of bupropion, nomifensine and dexamphetamine on performance, subjective feelings, autonomic variables and electroencephalogram in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 15(3), 367-374.
138. Hammar, Å., Isaksen, L., Schmid, M., Årdal, G. et Strand, M. (2011). Patients with major depression show intact memory performance--given optimal conditions. *Applied Neuropsychology*, 18(3), 191-196.
139. Hammond, E.J., Uthman, B.M., Reid, S.A. et Wilder, B.J. (1992a). Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: I. EEG effects. *Epilepsia*, 33(6), 1013-1020.
140. Hammond, E.J., Uthman, B.M., Reid, S.A. et Wilder, B.J. (1992b). Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: II. Evoked potentials. *Epilepsia*, 33(6), 1021-1028.
141. Handforth, A., DeGiorgio, C.M., Schachter, S.C., Uthman, B.M., Naritoku, D.K., Tecoma, E.S., ... Wheless, J.W. (1998). Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*, 51(1), 48-55.
142. Harden, C.L., Pulver, M.C., Ravdin, L.D., Nikolov, B., Halper, J.P. et Labar, D.R. (2000). A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy & Behavior*, 1(2), 93-99.
143. Hasselbalch, B.J., Knorr, U. et Kessing, L.V. (2011). Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 134(1-3), 20-31.
144. Hasselbalch, B.J., Knorr, U., Hasselbalch, S.G., Gade, A. et Kessing, L.V. (2012). Cognitive deficits in the remitted state of unipolar depressive disorder. *Neuropsychology*, 26(5), 642-651.
145. Hasselbalch, B.J., Knorr, U., Hasselbalch, S.G., Gade, A. et Kessing, L.V. (2013). The cumulative load of depressive illness is associated with cognitive function in the remitted state of unipolar depressive disorder. *European Psychiatry*, 28(6), 349-355.

146. Hassert, D.L., Miyashita, T. et Williams, C.L. (2004). The effects of peripheral vagal nerve stimulation on memory-modulating intensity on norepinephrine output in the basolateral amygdala. *Behavioral Neuroscience*, 118(1), 79-88.
147. Hayes, P.E. et Ettigi, P. (1983). Dexamethasone suppression test in diagnosis of depressive illness. *Clinical Pharmacy*, 2(6), 538-545.
148. Heck, C., Helmers, S.L. et De Giorgio, C.M. (2002). Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: scientific basis and recommendations for use. *Neurology*, 59(6 Suppl4), S31-S37.
149. Hees, H.L., Koeter, M.W. et Schene, A.H. (2012). Predictors of long-term return to work and symptom remission in sick-listed patients with major depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(8), e1048-1055.
150. Heim, C., Newport, D.J., Mletzko, T., Miller, A.H. et Nemeroff, C.B. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 33(6), 693-710.
151. Helmstaedter, C., Hoppe, C. et Elger, C.E. (2001). Memory alterations during acute high-intensity vagus nerve stimulation. *Epilepsy Research*, 47(1-2), 37-42.
152. Henry, T.R., Bakay, R.A., Votaw, J.R., Pennell, P.B., Epstein, C.M., Faber, T.L. ... Hoffman, J.M. (1998). Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia*, 39(9), 983-990.
153. Henry, T.R., Bakay, R.A., Pennell, P.B., Epstein, C.M. et Votaw, J.R., 2004. Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: II. prolonged effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia*, 45(9), 1064-1070.
154. Herrera-Guzmán, I., Gudayol-Ferré, E., Lira-Mandujano, J., Herrera-Abarca, J., Herrera-Guzmán, D., Montoya-Pérez, K. et Guàrdia-Olmos, J. (2008). Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 160(1), 72-82.

- 155.Herrera-Guzmán, I., Gudayol-Ferré, E., Herrera-Guzmán, D., Guàrdia-Olmos, J., Hinojosa-Calvo, E. et Herrera-Abarca, J.E. (2009). Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 43(9), 855-863.
- 156.Herrera-Guzmán, I., Gudayol-Ferré, E., Herrera-Abarca, J.E., Herrera-Guzmán, D., Montelongo-Pedraza, P., Padrós Blázquez, F., ... Guàrdia-Olmos, J. (2010). Major depressive disorder in recovery and neuropsychological functioning: effects of selective serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficits in patients with major depressive disorder in recovery. *Journal of Affective Disorders*, 123(1-3), 341-350.
- 157.Hess, E.H. et Polt, J.M. (1960). Pupil size as related to interest value of visual stimuli. *Science*, 132(3423), 349-350.
- 158.Hirschfeld, R.M (2000). History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61(S6), 4-6.
- 159.Hirschfeld, R.M. (2001). The comorbidity of major depression and anxiety disorders: Recognition and management in primary care. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 3(6), 244-254.
- 160.Holmes, M.K., Erickson, K., Luckenbaugh, D.A., Drevets, W.C., Bain, E.E., Cannon, D.M., ... Zarate, C.A.Jr. (2008). A comparison of cognitive functioning in medicated and unmedicated subjects with bipolar depression. *Bipolar Disorders*, 10(7), 806-815.
- 161.Holmes, A.J. et Pizzagalli, D.A. (2008). Response conflict and frontocingulate dysfunction in unmedicated participants with major depression. *Neuropsychologia*, 46(12), 2904-2913.
- 162.Holmes, C., Cunningham, C., Zotova, E., Woolford, J., Dean, C., Kerr, S., ... Perry, V.H. (2009). Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*, 73(10), 768-774.

- 163.Holtzheimer, P.E., Kelley, M.E., Gross, R.E., Filkowski, M.M., Garlow, S.J., Barrocas, A., ... Mayberg, H.S. (2012). Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, 69(2), 150-158.
- 164.Hoppe, C., Helmstaedter, C., Scherrmann, J. et Elger, C.E. (2001). No evidence for cognitive side effects after 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. *Epilepsy & Behavior*, 2(4), 351-356.
- 165.Hoppe, C., Elger, C.E. et Helmstaedter, C. (2007). Long-term memory impairment in patients with focal epilepsy. *Epilepsia*, 48(S9), 26-29.
- 166.Hou, R.H., Freeman, C., Langley, R.W., Szabadi, E. et Bradshaw, C.M. (2005). Does modafinil activate the locus coeruleus in man? Comparison of modafinil and clonidine on arousal and autonomic functions in human volunteers. *Psychopharmacology*, 181(3), 537-549.
- 167.Houdayer, E., Degardin, A., Cassim, F., Bocquillon, P., Derambure, P. et Devanne, H. (2008). The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Experimental Brain Research*, 187(2), 207-217.
- 168.Hoy, K.E., Segrave, R.A., Daskalakis, Z.J. et Fitzgerald, P.B. (2012). Investigating the relationship between cognitive change and antidepressant response following rTMS: a large scale retrospective study. *Brain Stimulation*, 5(4), 539-546.
- 169.Hunter, A.M., Leuchter, A.F., Morgan, M.L. et Cook, I.A. (2006). Changes in brain function (quantitative EEG cordance) during placebo lead-in and treatment outcomes in clinical trials for major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 163(8), 1426-1432.
- 170.Ising, M., Horstmann, S., Kloiber, S., Lucae, S., Binder, E.B., Kern, N., ... Holsboer, F. (2007). Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression- a potential biomarker? *Biological Psychiatry*, 62(1), 47-54.

171. Iskandar, H. (2012). Les antipsychotiques atypiques à toutes les sauces. *Le Médecin du Québec*, 47(9), 63-68.
172. Jaeger, J., Berns, S., Uzelac, S. et Davis-Conway, S. (2006). Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 145(1), 39-48.
173. Janicak, P.G., O'Reardon, J.P., Sampson, S.M., Husain, M.M, Lisanby, S.H., Rado, J.T., ... Demitrack, M.A. (2008). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(2), 222-232.
174. Januel, D., Dumortier, G., Verdon, C.M., Stamatiadis, L., Saba, G., Cabaret, W., ... Fermanian, J. (2006). A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30, 126-130.
175. Jansen, K., Vandeput, S., Milosevic, M., Ceulemans, B., Van Huffel, S., Brown, L., ... Lagae, L. (2011). Autonomic effects of refractory epilepsy on heart rate variability in children: influence of intermittent vagus nerve stimulation. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 53(12), 1143-1149.
176. Jiang, Y., Li, L., Liu, B., Zhang, Y., Chen, Q. et Li, C. (2014). Vagus nerve stimulation attenuates cerebral ischemia and reperfusion injury via endogenous cholinergic pathway in rat. *PLoS one*, 9(7), e102342. doi: 10.1371/journal-pone.0102342.
177. Jobe, P.C., Dailey, J.W. et Wernicke, J.F. (1999). A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. *Critical Reviews in Neurobiology*, 13(4), 317-356.
178. Jokeit, H. et Ebner, A. (1999). Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67(1), 44-50.

179. Jones, B.E. et Moore, R.Y. (1977). Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. II. Autoradiographic study. *Brain Reserach*, 127(1), 23-53.
180. Jones, Z. et Dafny, N. (2013). Dose response effect of methylphenidate on ventral tegmental area neurons and animal behavior. *Brain Research Bulletin*, 96, 86-92.
181. Joyce, P.R., Hawes, C.R., Mulder, R.T., Sellman, J.D., Wilson, D.A. et Boswell, D.R. (1992). Elevated levels of acute phase plasma proteins in major depression. *Biological Psychiatry*, 32(11), 1035-1041.
182. Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D.A., ... Keller, M.B. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59(6), 530-537.
183. Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J.D., ... Keller, M.B. (2003). A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60(3), 261-269.
184. Kahneman, D. et Beatty, J. (1966). Pupil diameter and load on memory. *Science*, 154(3756), 1583-1585.
185. Kalia, M. et Sullivan, J.M. (1982). Brainstem projections of sensory and motor components of the vagus nerve in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 211(3), 248-265.
186. Kandel, E.R., Schwartz, J.H. et Jessell, T.M. (2000). *Principles of Neural Science (Fourth Edition)*. USA : McGraw-Hill.
187. Kampf-Sherf, O., Zlotogorski, Z., Gilboa, A., Speedie, L., Lereya, J., Rosca, P. et Shavit, Y. (2004). Neuropsychological functioning in major depression and responsiveness to selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants. *Journal of Affective Disorders*, 82(3), 453-459.
188. Kedzior, K.K., Rajput, V., Price, G., Lee, J. et Martin-Iverson, M. (2012). Cognitive correlates of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment-resistant depression--a pilot study. *BMC Psychiatry*, 12(163). doi: 10.1186/1471-244X-12-163.

- 189.Kedzior, K.K., Reitz, S.K., Azorina, V. et Loo, C. (2015). Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the absence of maintenance treatment in major depression: a systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials. *Depression and Anxiety*, 32(3), 193-203.
- 190.Kendler, K.S., Thornton, L.M. et Gardner, C.O. (2000). Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the « kindling » hypothesis. *The American Journal of Psychiatry*, 157(8), 1243-1251.
- 191.Kendler, K.S., Gardner, C.O. et Prescott, C.A. (2006). Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *The American Journal of Psychiatry*, 163(1), 115-124.
- 192.Kennedy, S.H., Javanmard, M. et Vaccarino, F.J. (1997). A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Canadian Journal of Psychiatry*, 42(5), 467-475.
- 193.Kennedy, S.H., Milev, R., Giacobbe, P., Ramasubbu, R., Lam, R.W., Parikh, S.V., ... Ravindran, A.V. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *Journal of Affective Disorders*, 117(S1), (S44-S53).
- 194.Kennedy, S.H., Giacobbe, P., Rizvi, S.J., Placenza, F.M., Nishikawa, Y., Mayberg, H.S. et Lozano, A.M. (2011). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *The American Journal of Psychiatry*, 168(5), 502-510.
- 195.Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R. et Walters, E.E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 593-602.
- 196.Keivanidou, A., Fotiou, D., Arnaoutoglou, C., Arnaoutoglou, M., Fotiou, F. et Karlovasitou, A. (2010). Evaluation of autonomic imbalance in patients with heart

- failure: a preliminary study of pupillomotor function. *Cardiology Journal*, 17(1), 65-72.
197. Kirsch, I., Deacon, B.J., Huedo-Medina, T.B., Scoboria, A., Moore, T.J. et Johnson, B.T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS medicine*, 5(2), e45.
 198. Kirsch, I. (2014). Antidepressants and the Placebo Effect. *Zeitschrift für Psychologie*, 222(3), 128-134.
 199. Kito, S., Fujita, K. et Koga, Y. (2008). Regional cerebral blood flow changes after low-frequency transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology*, 58(1), 29-36.
 200. Klooster, J., Vrensén, G.F., Müller, L.J. et van der Want, J.J. (1995). Efferent projections of the olivary pretectal nucleus in the albino rat subserving the pupillary light reflex and related reflexes. A light microscopic tracing study. *Brain Research*, 688(1-2), 34-46.
 201. Klooster, J. et Vrensén, G.F. (1998). New indirect pathways subserving the pupillary light reflex: projections of the accessory oculomotor nuclei and the periaqueductal gray to the Edinger-Westphal nucleus and the thoracic spinal cord in rats. *Anatomy and Embryology*, 198(2), 123-132.
 202. Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L.V. et Wetterslev, J. (2010). Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 35(9), 1275-1286.
 203. Koo, B. (2001). EEG changes with vagus nerve stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 18(5), 434-41.
 204. Koolschijn, P.C., van Haren, N.E., Lensvelt-Mulders, G.J., Hulshoff Pol, H.E. et Kahn, R.S. (2009). Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping*, 30(11), 3719-3735.

205. Kosel, M., Brockmann, H., Frick, C., Zobel, A. et Schlaepfer, T.E. (2011). Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression increases regional cerebral blood flow in the dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Research*, 191(3), 153-9.
206. Koss, M.C. (1986). Pupillary dilation as an index of central nervous system alpha 2-adrenoceptor activation. *Journal of Pharmacological Methods*, 15(1), 1-19.
207. Kozicz, T., Bittencourt, J.C., May, P.J., Reiner, A., Gamlin, P.D., Palkovits, M., ... Ryabinin, A.E. (2011). The Edinger-Westphal nucleus: a historical, structural, and functional perspective on a dichotomous terminology. *The Journal of Comparative Neurology*, 519(8), 1413-1434.
208. Krah, S.E., Senanayake, S.S. et Handforth, A. (2001). Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. *Epilepsia*, 42(5), 586-589.
209. Krah, S.E. (2012). Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of the peripheral mechanisms. *Surgical Neurology International*, 3 (Suppl 1), S47-52.
210. Krishnadas, R. et Cavanagh, J. (2012). Depression: an inflammatory illness?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(5), 495-502.
211. Kuroda, Y., Motohashi, N., Ito, H., Ito, S., Takano, A., Nishikawa, T. et Suhara, T. (2006). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on [11C] raclopride binding and cognitive function in patients with depression. *Journal of Affective Disorders*, 95(1-3), 35-42.
212. Lagerveld, S.E., Bültmann, U., Franche, R.L., van Dijk, F.J., Vlasveld, M.C., van der Feltz-Cornelis, ... Nieuwenhuijsen, K. (2010). Factors associated with work participation and work functioning in depressed workers: a systematic review. *Journal of Occupational Rehabilitation*, 20(3), 275-292.
213. Lam, R.W., Kennedy, S.H., Grigoriadis, S., McIntyre, R.S., Milev, R., Ramasubbu, R., ... Ravindran, A.V. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *Journal of Affective Disorders*, 117(S1), S26-43.

- 214.Lee, R.S., Hermens, D.F., Porter, M.A. et Redoblado-Hodge, M.A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 140(2), 113-124.
- 215.Lefaucheur, J.P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S.S., Baeken, C., Benninger, D.H., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150-2206.
- 216.Lemay, S., Bédard, M.A., Rouleau, I. et Tremblay, P.L. (2004). Practice effect and test-retest reliability of attentional and executive tests in middle-aged to elderly subjects. *The Clinical Neuropsychologist*, 18(2), 284-302.
- 217.Lerner, D. et Henke, R.M. (2008). What does research tell us about depression, job performance, and work productivity ?. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 50(4), 401-410.
- 218.Leuchter, A.F., Cook, I.A., Witte, E.A., Morgan, M. et Abrams, M. (2002). Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *The American Journal of Psychiatry*, 159(1), 122-129.
- 219.Leuchter, A.F., Morgan, M., Cook, I.A., Dunkin, J., Abrams, M. et Witte, E. (2004). Pretreatment neurophysiological and clinical characteristics of placebo responders in treatment trials for major depression. *Psychopharmacology*, 177(1-2), 15-22.
- 220.Li, C.T., Wang, S.J., Hirvonen, J., Hsieh, J.C., Bai, Y.M., Hong, C.J., ... Su, T.P. (2010). Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism. *Journal of Affective Disorders*, 127(1-3), 219-229.
- 221.Li, M., Zheng, C., Sato, T., Kawada, T., Sugimachi, M. et Sunagawa, K. (2004). Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation*, 109(1), 120-124.
- 222.Li, S. X., Perry, K.W. et Wong, D.T. (2002). Influence of fluoxetine on the ability of bupropion to modulate extracellular dopamine and norepinephrine concentrations in three mesocorticolimbic areas of rats. *Neuropharmacology*, 42(2), 181-190.

- 223.Lie, T.C. et Domino, E.F. (1999). Effects of tobacco smoking on the human pupil. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 37(4), 184-188.
- 224.Lin, K., Xu, G., Lu, W., Ouyang, H., Dang, Y., Lorenzo-Seva, U., ... Lee, T.M. (2014). Neuropsychological performance in melancholic, atypical and undifferentiated major depression during depressed and remitted states: a prospective longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*, 168, 184-191.
- 225.Lindqvist, D., Janelidze, S., Hagell, P., Erhardt, S., Samuelsson, M., Minthon, L., ... Brundin, L. (2009). Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biological Psychiatry*, 66(3), 287-292.
- 226.Lindqvist, D., Hall, S., Surova, Y., Nielsen, H.M., Janelidze, S., Brundin, L. et Hansson, O. (2013). Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease--associations with depression, fatigue, and cognitive impairment. *Brain, Behavior, and Immunity*, 33, 183-9.
- 227.Lippé, S. et Lassonde, M. (2004). Neuropsychological profile of intractable partial epilepsies. *Revue Neurologique*, 160 (HS1), S144-153.
- 228.Lisanby, S.H., Maddox, J.H., Prudic, J., Devanand, D.P. et Sackeim, H.A. (2000) The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Archives of General Psychiatry*, 57(6): 581-590.
- 229.Little, J.T., Kimbrell, T.A., Wassermann, E.M., Grafman, J., Figueras, S., Dunn, R.T., ...Post, R.M. (2000). Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 13(2), 119-124.
- 230.Loo, C.K., Sachdev, P.S., Haindl, W., Wen, W., Mitchell, P.B., Crocker, V.M. et Malhi, G.S. (2003). High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients. *Psychological Medicine*, 33(6), 997-1006.
- 231.Looby, A. et Earleywine, M. (2011). Expectation to receive methylphenidate enhances subjective arousal but not cognitive performance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 19(6), 433-444.

- 232.Loewenfeld, I.E., et Lowenstein, O. (1993). *The pupil: anatomy, physiology, and clinical applications*. Detroit, Michigan : Wayne State University Press.
- 233.Lomarev, M., Denslow, S., Nahas, Z., Chae, J.H., George, M.S. et Bohning, D.E. (2002). Vagus nerve stimulation (VNS) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency/dose dependent effects. *Journal of Psychiatric Research*, 36(4), 219-227.
- 234.Loring, D.W., Strauss, E., Herman, B.P., Barr, W.B., Perrine, K., Trenerry, M.R., ... Bowden, S.C. (2008). Differential neuropsychological test sensitivity to left temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(3), 394-400.
- 235.Lyubashina, O. et Pantelev, S. (2009). Effects of cervical vagus nerve stimulation on amygdala-evoked responses of the medial prefrontal cortex neurons in rat. *Neuroscience Research*, 65(1), 122-125.
- 236.MacQueen, G.M., Campbell, S., McEwen, B.S., MacDonald, K., Amano, S., Joffe, R.T., ... Young, L.T. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(3), 1387-1392.
- 237.Majer, M., Ising, M., Künzel, H., Binder, E.B., Holsboer, F., Modell, S. et Zihl, J. (2004). Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders. *Psychological Medicine*, 34(8), 1453-1463.
- 238.Manta, S., Dong, J., Debonnel, G. et Blier, P. (2009). Enhancement of the function of rat serotonin and norepinephrine neurons by sustained vagus nerve stimulation. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 34(4), 272-280.
- 239.Manta, S., El Mansari, M., Debonnel, G. et Blier, P. (2013). Electrophysiological and neurochemical effects of long-term vagus nerve stimulation on the rat monoaminergic systems. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(2), 459-470.
- 240.Marangell, L.B., Rush, A.J., George, M.S., Sackeim, H.A., Johnson, C.R., Husain, H.H., ... Lisanby, S.H. (2002). Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biological Psychiatry*, 51(4), 280-287.

241. Marrosu, F., Santoni, F., Puligheddu, M., Barberini, L., Maleci, A., Ennas, F., ... Biggio, G. (2005). Increase in 20-50 Hz (gamma frequencies) power spectrum and synchronization after chronic vagal nerve stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 116(9), 2026-2036.
242. Martinez, J.M., Garakani, A., Yehuda, R. et Gorman, J.M. (2012). Proinflammatory and "resiliency" proteins in the CSF of patients with major depression. *Depression and Anxiety*, 29(1), 32-38.
243. Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., ... Salamero, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 161(2), 262-270.
244. Martinot, J.L., Hardy, P., Feline, A., Huret, J.D., Mazoyer, B., Attar-Levy, D., ... Syrota, A. (1990). Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. *The American Journal of Psychiatry*, 147(10), 1313-1317.
245. Martis, B., Alam, D., Dowd, S.M., Hill, S.K., Sharma, R.P., Rosen, C., ... Janicak, P.G. (2003). Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clinical Neurophysiology*, 114 (6), 1125-1132.
246. Marzec, M., Edwards, J., Sagher, O., Fromes, G. et Malow, B.A. (2003). Effects of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing in epilepsy patients. *Epilepsia*, 44(7), 930-935.
247. Mayberg, H.S., Silva, J.A., Brannan, S.K., Tekell, J.L., Mahurin, R.K., McGinnis, S. et Jerabek, P.A. (2002). The functional neuroanatomy of the placebo effect. *The American Journal of Psychiatry*, 159(5), 728-737.
248. McDermott, L.M. et Ebmeier, K.P. (2009). A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders*, 119(1-3), 1-8.
249. McGaugh, J.L. et Roozendaal, B. (2002). Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(2), 205-210.
250. McNeely, H.E., Mayberg, H.S., Lozano, A.M. et Kennedy, S.H. (2008). Neuropsychological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant

- depression: preliminary results over 12 months. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 196(5), 405-410.
251. Merriam, E.P., Thase, M.E., Haas, G.L., Keshavan, M.S. et Sweeney, J.A. (1999). Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin Card Sorting Test performance. *The American Journal of Psychiatry*, 156(5), 780-782.
 252. Meyer, B., Yuen, K.S., Ertl, M., Polomac, N., Mulert, C., Büchel, C. et Kalisch, R. (2015). Neural mechanisms of placebo anxiolysis. *The Journal of Neuroscience*, 35(19), 7365-7373.
 253. Mondal, S., Sharma, V.K., Das, S., Goswami, U. et Gandhi, A. (2007). Neuro-cognitive functions in patients of major depression. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 51(1), 69-75.
 254. Montgomery, S.A. et Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry*, 134 (4), 382-389.
 255. Mora, M.S., Nestoriuc, Y. et Rief, W. (2011). Lessons learned from placebo groups in antidepressant trials. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 366(1572) 1879-1888.
 256. Morris, G.L.3rd. et Mueller, W.M. (1999). Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology*, 53(8), 1731-1735.
 257. Mula, M. (2012). Recent and future antiepileptic drugs and their impact on cognition: what can we expect ?. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 12(6), 667-671.
 258. Murphy, P.R., Robertson, I.H., Balsters, J.H. et O'Connell, R.G. (2011). Pupillometry and P3 index the locus coeruleus-noradrenergic arousal function in humans. *Psychophysiology*, 48(11), 1532-1543.
 259. Murphy, P.R., O'Connell, R.G., O'Sullivan, M., Robertson, I.H. et Balsters, J.H. (2014). Pupil diameter covaries with BOLD activity in human locus coeruleus. *Human Brain Mapping*, 35(8), 4140-4154.

260. Nadeau, S.E., Bowers, D., Jones, T.L., Wu, S.S., Triggs, W.J. et Heilman, K.M. (2014). Cognitive effects of treatment of depression with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 27(2), 77-87.
261. Nahas, Z., Marangell, L.B., Husain, M.M., Rush, A.J., Sackeim, H.A., Lisanby, S.H., ... George, M.S. (2005). Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(9), 1097-1104.
262. Nahas, Z., Teneback, C., Chae, J.H., Mu, Q., Molnar, C., Kozel, F.A., ... George, M.S. (2007). Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, 32(8), 1649-1660.
263. Nair, N., Farmer, C., Gongora, E. et Dehmer, G.J. (2012). Commonality between depression and heart failure. *The American Journal of Cardiology*, 109(5), 768-772.
264. Naritoku, D.K., Terry, W.J. et Helfert, R.H. (1995). Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Research*, 22(1), 53-62.
265. Nemeroff, C.B., Mayberg, H.S., Kahl, S.E., McNamara, J., Frazer, A., Henry, T.R., ... Brannan, S.K. (2006). VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 31(7), 1345-1355.
266. Niciu, M.J., Mathews, D.C., Nugent, A.C., Ionescu, D.F., Furey, M.L., Richards, E.M., ... Zarate, C.A.Jr. (2014). Developing biomarkers in mood disorders research through the use of rapid-acting antidepressants. *Depression and Anxiety*, 31(4), 297-307.
267. Nierenberg, A.A., Alpert, J.E., Gardner-Schuster, E.E., Seay, S. et Mischoulon, D. (2008). Vagus nerve stimulation : 2-year outcomes for bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 64(6), 455-460.
268. Nierenberg, A.A., Husain, M.M., Trivedi, M.H., Fava, M., Warden, D., Wisniewski, S.R., ... Rush, A.J. (2010). Residual symptoms after remission of major depressive

- disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report. *Psychological Medicine*, 40(1), 41-50.
269. Nierenberg, A.A. et Wright, E.C. (1999). Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60(S22), 7-11.
270. Nieuwenhuijsen, K., Bültmann, U., Neumeyer-Gromen, A., Verhoeven, A.C., Verbeek, J.H. et van der Feltz-Cornelis, C.M. (2008). Interventions to improve occupational health in depressed people. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2):CD006237.
271. O'Keane, V., Dinan, T.G., Scott, L. et Corcoran, C. (2005). Changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures after vagus nerve stimulation therapy in chronic depression. *Biological Psychiatry*, 58(12), 963-968.
272. Organisation Mondiale de la santé. (2012). *Charge mondiale des troubles mentaux et nécessité d'une réponse globale coordonnée du secteur de la santé et des secteurs sociaux au niveau des pays*. Repéré à:
[http://www.apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65_R4-fr.pdf?ua=1](http://www.apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/R4-fr.pdf?ua=1)
273. Osterrieth, P.A. (1944). Filetest de copie d'une figure complexe : contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, 30, 286-356.
274. Palazidou, E. (2012). The neurobiology of depression. *British Medical Bulletin*, 101(1), 127-145.
275. Pallanti, S., Di Rollo, A., Antonini, S., Cauli, G., Hollander, E. et Quercioli, L. (2012). Low-frequency rTMS over right dorsolateral prefrontal cortex in the treatment of resistant depression: cognitive improvement is independent from clinical response, resting motor threshold is related to clinical response. *Neuropsychobiology*, 65(4), 227-235.
276. Pampallona, S., Bollini, P., Tibaldi, G., Kupelnick, B. et Munizza, C. (2004). Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Archives of General Psychiatry*, 61(7), 714-719.

277. Pandey, G.N., Rizavi, H.S., Ren, X., Fareed, J., Hoppensteadt, D.A., Roberts, R.C., ... Dwivedi, Y. (2012). Proinflammatory cytokines in the prefrontal cortex of teenage suicide victims. *Journal of Psychiatric Research*, 46(1), 57-63.
278. Paradiso, S., Lamberty, G.J., Garvey, M.J. et Robinson, R.G. (1997). Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 185(12), 748-754.
279. Parikh, S.V., Segal, Z.S., Grigoriadis, S., Ravindran, A.V., Kennedy, S.H., Lam, R.W. et Patten, S.B. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *Journal of Affective Disorders*, 117(S1), S15-S25.
280. Patten, S.B., Kennedy, S.H., Lam, R.W., O'Donovan, C., Filteau, M.J., Parikh, S.V. et Ravindran, A.V. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. I. Classification, burden and principles of management. *Journal of Affective Disorders*, 117(1), S5-S14.
281. Penninx, B.W., Milaneschi, Y., Lamers, F. et Vogelzangs, N. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Medicine*, 11 :129. doi.10.1186/1741-7015-11-129.
282. Penry, J.K. et Dean, J.C. (1990). Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia*, 31(S2), S40-43.
283. Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L. et Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 54(5), 515-528.
284. Piñeyro, G. et Blier, P. (1999). Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacological Reviews*, 51(3), 533-591.

285. Poletti, S., Sferrazza Papa, G., Locatelli, C., Colombo, C. et Benedetti, F. (2014). Neuropsychological deficits in bipolar depression persist after successful antidepressant treatment. *Journal of Affective Disorders*, 156, 144-149. doi: 10.1016/j.jad.2013.11.023.
286. Prieto-Gómez, B., Vázquez-Alvarez, A.M., Martínez-Peña, J.L., Reyes-Vázquez, C., Yang, P.B. et Dafny, N. (2005). Methylphenidate and amphetamine modulate differently the NMDA and AMPA glutamatergic transmission of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Life Sciences*, 77(66), 635-649.
287. Prudic, J., Haskett, R.F., Mulsant, B., Malone, K.M., Pettinati, H.M., Stephens, S., ... Sackeim, H.A. (1996). Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *The American Journal of Psychiatry* 153(8), 985-992.
288. Quitkin, F.M., McGrath, P.J., Stewart, J.W., Ocepek-Welikson, K., Taylor, B.P., Nunes, E., ... Klein, D.F. (1998). Placebo run-in period in studies of depressive disorders. Clinical, heuristic and research implications. *The British Journal of Psychiatry*, 173, 242-248.
289. Quraishi, S. et Frangou, S. (2002). Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *Journal of Affective Disorders*, 72(3), 209-226.
290. Rami-González, L., Salamero, M., Boget, T., Catalan, R., Ferrer, J. et Bernardo, M. (2003). Pattern of cognitive dysfunction in depressive patients during maintenance electroconvulsive therapy. *Psychological Medicine*, 33(2), 345-350.
291. Raskin, J., Wiltse, C.G., Siegal, A., Sheikh, J., Xu, J., Dinkel, J.J., ... Mohs, R.C. (2007). Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *The American Journal of Psychiatry*, 164(6), 900-909.
292. Reppermund, S., Ising, M., Lucae, S. et Zihl, J. (2009). Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. *Psychological Medicine*, 39(4), 603-614.
293. Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris : Presses Universitaires de France.

- 294.Roca, M., López-Navarro, E., Monzón, S., Vives, M., Garcia-Toro, M., Garcia-Campayo, J., ... Gili, M. (2015a). Cognitive impairment in remitted and non-remitted depressive patients: A follow-up comparison between first and recurrent episodes. *European Neuropsychopharmacology*, 25(11), 1991-1998.
- 295.Roca, M., Monzón, S., Vives, M., López-Navarro, E., Garcia-Toro, M., Vicens, C., ... Gili, M. (2015b). Cognitive function after clinical remission in patients with melancholic and non-melancholic depression: a 6 month follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 171, 85-92.
- 296.Rock, P.L., Roiser, J.P., Riedel, W.J. et Blackwell, A.D. (2014). Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(10), 2029-2040.
- 297.Rodgers, M., Asaria, M., Walker, S., McMillan, D., Lucock, M., Harden, M., ... Eastwood, A. (2012). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of low-intensity psychological interventions for the secondary prevention of relapse after depression: a systematic review. *Health Technology Assessment*, 16(28), 1-11.
- 298.Rohde, P., Lewinsohn, P.M. et Seeley, J.R. (1991). Comorbidity of unipolar depression: II. Comorbidity with other mental disorders in adolescents and adults. *Journal of Abnormal Psychology*, 100(2), 214-222.
- 299.Roosevelt, R.W., Smith, D.C., Clough, R.W., Jensen, R.A. et Browning, R.A. (2006). Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. *Brain Research*, 1119(1), 124-132.
- 300.Roozendaal, B. (2002). Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78(3), 578-595.
- 301.Rush, A.J., Giles, D.E., Schlessner, M.A., Orsulak, P.J., Parker, C.R.Jr., Weissenburger, J.E., ... Vasavada, N. (1996). The dexamethasone suppression test in patients with mood disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 57(10), 470-484.

- 302.Rush, A.J., George, M.S., Sackeim, H.A., Marangell, L.B., Husain, M.M., Giller, C., ... Goodman, R. (2000). Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biological Psychiatry*, 47(4), 276-286.
- 303.Rush, A.J., Marangell, L.B., Sackeim, H.A., George, M.S., Brannan, S.K., Davis, S.M., ... Cooke, R.G. (2005a). Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biological Psychiatry*, 58(5), 347-354.
- 304.Rush, A.J., Sackeim, H.A., Marangell, L.B., George, M.S., Brannan, S.K., Davis, S.M., ... Barry, J.J. (2005b). Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biological Psychiatry*, 58(5), 355-363.
- 305.Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Stewart, J.W., Warden, D., ... Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *The American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905-1917.
- 306.Rush, A.J. et Siefert, S.E. (2009). Clinical issues in considering vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Experimental Neurology*, 219(1), 36-43.
- 307.Rybakowski, J.K. (2012). Bipolarity and inadequate response to antidepressant drugs: clinical and psychopharmacological perspective. *Journal of Affective Disorders*, 136(1-2), e13-19.
- 308.Sackeim, H.A. (1994). Central issues regarding the mechanisms of action of electroconvulsive therapy: directions for future research. *Pharmacology Bulletin*, 30(3), 281-308.
- 309.Sackeim, H.A., Prudic, J., Devanand, D.P., Nobler, M.S., Lisanby, S.H., Peyser, S., ... Clark, J. (2000). A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Archives of General Psychiatry*, 57(5), 425-434.

310. Sackeim, H.A., Haskett, R.F., Mulsant, B.H., Thase, M.E., Mann, J.J., Pettinati, H.M., ... Prudic, J. (2001a). Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA Journal of the American Medical Association*, 285(10), 1299-1307.
311. Sackeim, H.A., Keilp, J.G., Rush, A.J., George, M.S., Marangell, L.B., Dormer, J.S., ... Zboyan, H. (2001b). The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 14(1), 53-62.
312. Sackeim, H.A., Rush, A.J., George, M.S., Marangell, L.B., Husain, M.M., Nahas, Z., ... Goodman, R.R. (2001c). Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology*, 25(5), 713-728.
313. Safran, A.B. (1984). Effects of centrally depressant drugs on pupillary function: significance for normal and diseased subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 18(S1), 91S-93S.
314. Salinsky, M.C. et Burchiel, K.J. (1993). Vagus nerve stimulation has no effect on awake EEG rhythms in humans. *Epilepsia* 34(2), 299-304.
315. Samuels, E.R. et Szabadi, E. (2008a). Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: principles of functional organisation. *Current Neuropharmacology*, 6(3), 235-253.
316. Samuels, E.R. et Szabadi, E. (2008b). Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part II: physiological and pharmacological manipulations and pathological alterations of locus coeruleus activity in humans. *Current Neuropharmacology*, 6(3), 254-285.
317. Sankar, R. et Rho, J.M. (2007). Do seizures affect the developing brain? Lessons from the laboratory. *Journal of Child Neurology*, 22(S5), 21S-29S.
318. Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., ... Hen, R. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301(5634), 805-809.

- 319.Sara, S.J. et Bouret, S. (2012). Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron*, 76(1), 130-141.
- 320.Shatz, M.W. (1981). WAIS practice effects in clinical neuropsychology. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 3(2), 171-179.
- 321.Schlaepfer, T.E., Frick, C., Zobel, A., Maier, W., Heuser, I., Bajbouj, M., ... Hasdemir, M. (2008). Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study. *Psychological Medicine*, 38(5), 651-661.
- 322.Schmader, T., Johns, M. et Forbes, C. (2008). An integrated process model of stereotype threat effects on performance. *Psychological Review*, 115(2), 336-356.
323. Schmidt, D., Schachter, S. et éditeurs (2000). *Vagus Nerve Stimulation*. London : Martin Dunitz.
- 324.Schwarz, K.A. et Büchel, C. (2015). Cognition and the placebo effect--Dissociating subjective perception and actual performance. *PLoS One*, 10(7) : e0130492.
- 325.Segi-Nishida, E. (2011). Exploration of new molecular mechanisms for antidepressant actions of electroconvulsive seizure. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 34(7), 939-944.
- 326.Serra-Blasco, M., de Vita, S., Rodríguez, M.R., de Diego-Adeliño, J., Puigdemont, D., Martín-Blanco, A., ...Portella, M.J. (2015). Cognitive functioning after deep brain stimulation in subcallosal cingulate gyrus for treatment-resistant depression: an exploratory study. *Psychiatry Research*, 225(3), 341-346.
- 327.Sheline, Y.I., Mittler, B.L. et Mintun, M.A. (2002). The hippocampus and depression. *European Psychiatry*, 17(S3), 300-305.
- 328.Shen, H., Fuchino, Y., Miyamoto, D., Nomura, H. et Matsuki, N. (2012). Vagus nerve stimulation enhances perforant path-CA3 synaptic transmission via the activation of β -adrenergic receptors and the locus coeruleus. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15(4), 523-530.
- 329.Siegel, A. et Victoroff, J. (2009). Understanding human aggression: New insights from neuroscience. *International Journal of Law and Psychiatry*, 32(4), 209-215.

- 330.Siegle, G.J., Granholm, E., Ingram, R.E. et Matt, G.E. (2001). Pupillary and reaction time measures of sustained processing of negative information in depression. *Biological Psychiatry*, 49(7), 624-636.
- 331.Sluzewska, A., Rybakowski, J., Bosmans, E., Sobieska, M., Berghmans, R., Maes, M. et Wiktorowicz, K. (1996). Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Research*, 64(3), 161-167.
- 332.Smith A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test. California*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- 333.Snyder, H.R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychological Bulletin*, 139(1), 81-132.
- 334.Sobin, C. et Sackeim, H.A. (1997). Psychomotor symptoms of depression. *The American Journal of Psychiatry*, 154(1), 4-17.
- 335.Sokolski, K.N., Nguyen, B.D. et DeMet, E.M. (2000). Decreases in dilated pupil size in depressed patients with age may reflect adrenergic changes. *Psychiatry Research*, 94(3), 267-272.
- 336.Spaans, H.P., Verwijk, E., Comijs, H.C., Kok, R.M., Sienaert, P., Bouckaert, F., ... Kho, K.H. (2013). Efficacy and cognitive side effects after brief pulse and ultrabrief pulse right unilateral electroconvulsive therapy for major depression: a randomized, double-blind, controlled study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(11), e1029-1036. doi: 10.4088/JCP.13m08538.
- 337.Speer, A.M., Kimbrell, T.A., Wassermann, E.M., Repella, J., Willis, M.W., Herscovitch, P. et Post, R.M. (2000). Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 48(12), 1133-1141.
- 338.Spector, R.H. (1990). The pupils. Dans Walker, H.K., Hall, W.D. et Hurst, J.W. (ed.), *Clinical methods: The History, Physical and Laboratory examinations* (3ème éd.) Boston : Butterworths, Chapitre 58.

339. Statistique Canada. (2002). *Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes- Santé mentale et bien-être (ESCC)*. Repéré à http://www.statcan.gc.ca/cgi-bin/imdb/p2SV_f.pl?Function=getSurvey&SDDS=5015&lang=fr&db=imdb&adm=8&dis=2
340. Steele, C.M. et Aronson, J. (1995). Stereotype threat and the intellectual test performance of African Americans. *Journal of Personality and Social Psychology*, 69(5), 797-811.
341. Steiger, A. (2002). Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. *Sleep Medicine Reviews*, 6(2), 125-138.
342. Stetler, C. et Miller, G.E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic Medicine*, 73(2), 114-126.
343. Stolk, P., Ten Berg, M.J., Hemels, M.E. et Einarson, T.R. (2003). Meta-analysis of placebo rates in major depressive disorder trials. *The Annals of Pharmacotherapy*, 37(12), 1891-1899.
344. Stordal, K.I., Lundervold, A.J., Egeland, J., Mykletun, A., Asbjørnsen, A., Landrø, N.I., ... Lund, A. (2004). Impairment across executive functions in recurrent major depression. *Nordic Journal of Psychiatry*, 58(1), 41-47.
345. Strauss, E., Loring, D., Chelune, G., Hunter, M., Hermann, B., Perrine, K., ... Barr, W. (1995). Predicting cognitive impairment in epilepsy: findings from the Bozeman epilepsy consortium. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(6), 909-17.
346. Stroud, C.B., Davila, J. et Moyer, A. (2008). The relationship between stress and depression in first onsets versus recurrences: a meta-analytic review. *Journal of Abnormal Psychology*, 117(1), 206-213.
347. Swaab, D.F., Bao, A.M. et Lucassen, P.J. (2005). The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Research Reviews*, 4(2), 141-194.

- 348.Sweeney, J.A., Kmiec, J.A. et Kupfer, D.J. (2000). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry*, 48(7), 674-684.
- 349.Szabadi, E. (2012). Modulation of physiological reflexes by pain: role of the locus coeruleus. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 17, 6; 94. doi: 10.3389/fnint.2012.00094.
- 350.Szabadi, E. (2013). Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *Journal of Psychopharmacology*, 27(8), 659-693.
- 351.Szechtman, H., Adler, N.T. et Komisaruk, B.R. (1985). Mating induces pupillary dilatation in female rats: role of pelvic nerve. *Physiology & Behavior*, 35(2), 295-301.
- 352.Takahashi, H., Kato, M., Hayashi, M., Okubo, Y., Takano, A., Ito, H. et Suhara, T. (2007). Memory and frontal lobe functions; possible relations with dopamine D2 receptors in the hippocampus. *NeuroImage*, 34(4), 1643-1649.
- 353.Takano, H., Motohashi, N., Uema, T., Oqawa, K., Ohnishi, T., Nishikawa, M., ...Matsuda, H. (2007). Changes in regional cerebral blood flow during acute electroconvulsive therapy in patients with depression: positron emission tomographic study. *The British Journal of Psychiatry*, 190, 63-68.
- 354.Takigawa, M. et Mogenson, G.J. (1977). A study of inputs to antidromically identified neurons of the locus coeruleus. *Brain Research*, 135(2), 217-230.
- 355.Talarowska, M., Zajackowska, M. et Galecki, P. (2015). Cognitive functions in first-episode depression and recurrent depressive disorder. *Psychiatria Danubina*, 27(1), 38-43.
- 356.Tatum, W.O.4th., Moore, D.B., Stecker, M.M., Baltuch, G.H., French, J.A., Ferreira, J.A., ... Vale, F.L. (1999). Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology*, 52(6), 1267-1269.
- 357.Taylor, B.P., Bruder, G.E., Stewart, J.W., McGrath P.J., Halperin, J., Ehrlichman, H. et Quitkin, F.M. (2006). Psychomotor slowing as a predictor of fluoxetine nonresponse in depressed outpatients. *The American Journal of Psychiatry*, 163(1), 73-78.

358. Ter Horst, G.J., de Boer, P., Luiten, P.G. et van Willigen, J.D. (1989). Ascending projections from the solitary tract nucleus to the hypothalamus. A Phaseolus vulgaris lectin tracing study in the rat. *Neuroscience*, 31(3), 785-797.
359. Travis, S., Coupland, N.J., Silversone, P.H., Huang, Y., Fujiwara, E., Carter, R., ... Malykhin, N.V. (2014). Dentate gyrus volume and memory performance in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 172C, 159-164.
360. Triggs, W.J., McCoy, K.J., Greer, R., Rossi, F., Bowers, D., Kortenkamp, S., ... Goodman, W.K. (1999). Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biological Psychiatry*, 45(11), 1440-1446.
361. Uthman, B.M. (2000). Vagus nerve stimulation for seizures. *Archives of Medical Research*, 31(3), 300-303.
362. Ura, H., Sugaya, Y., Ohata, H., Takumi, I., Sadamoto, K., Shibasaki, T. et Maru, E. (2013). Vagus nerve stimulation induced long-lasting enhancement of synaptic transmission and decreased granule cell discharge in the hippocampal dentate gyrus of urethane-anesthetized rats. *Brain Research*, 1492, 63-71. doi: 10.1016/j.brainres.2012.11.024.
363. Vakil, E., Greenstein, Y. et Blachstein, H. (2010). Normative data for composite scores for children and adults derived from the Rey Auditory for children and adults derived from the Rey Auditory Verbal Learning Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 24(4), 662-677.
364. van Eijndhoven, P., van Wingen, G., van Oijen, K., Rijpkema, M., Goraj, B., Jan Verkes, R., ... Tendolkar, I. (2009). Amygdala volume marks the acute state in the early course of depression. *Biological Psychiatry*, 65(9), 812-818.
365. Verlinden, T.J., Rijkers, K., Hoogland, G. et Herrler, A. (2015). Morphology of the human cervical vagus nerve: implications for vagus nerve stimulation treatment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 133(3), 173-182.
366. Verwijk, E., Comijs, H.C., Kok, R.M., Spaans, H.P., Stek, M.L. et Scherder, E.J. (2012). Neurocognitive effects after brief pulse and ultrabrief pulse unilateral

- electroconvulsive therapy for major depression: a review. *Journal of Affective Disorders*, 140(3), 233-243.
367. Videbech, P. (2000). PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(1), 11-20.
368. Videbech, P. et Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *The American Journal of Psychiatry*, 161(11), 1957-1966.
369. Vingerhoets, G. (2006). Cognitive effects of seizures. *Seizure*, 15(4), 221-226.
370. Volkow, N.D., Wang, G.J., Ma, Y., Fowler, J.S., Wong, C., Jayne, M., ... Swanson, J.M. (2006). Effects of expectation on the brain metabolic responses to methylphenidate and to its placebo in non-drug abusing subjects. *NeuroImage*, 32(4), 1782-1792.
371. Vonck, K., Boon, P., Van Laere, K., D'Havé, M., Vandekerckhove, T., O'Connor, S., ... De Reuck, J. (2000). Acute single photon emission computed tomographic study of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Epilepsia*, 41(5), 601-609.
372. Vonck, K., Raedt, R., Naulaerts, J., De Vogelaere, F., Thiery, E., Van Roost, D., ... Boon, P. (2014). Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 45, 63-71. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.05.005.
373. Walsh, B.T., Seidman, S.N., Sysko, R. et Gould, M. (2002). Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA Journal of the American Medical Association*, 287(14), 1840-1847.
374. Weikop, P., Yoshitake, T. et Kehr, J. (2007). Differential effects of adjunctive methylphenidate and citalopram on extracellular levels of serotonin, noradrenaline and dopamine in the rat brain. *European Neuropsychopharmacology*, 17(10), 658-671.
375. Weiland-Fiedler, P., Erickson, K., Waldeck, T., Luckenbaugh, D.A., Pike, D., Bonne, O., ... Neumeister, A. (2004). Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *Journal of Affective Disorders*, 82(2), 253-258.

376. Wild, J.M., Johnston, B.M. et Gluckman, P.D. (1991). Central projections of the nodose ganglion and the origin of vagal efferents in the lamb. *Journal of Anatomy*, 175, 105-129.
377. Wells, K.B., Stewart, A., Hays, R.D., Burnam, M.A., Rogers, W., Daniels, M., ... Ware, J. (1989). The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *Journal of the American Medical Association*, 262(7), 914-919.
378. Willner, P., Scheel-Krüger, J. et Belzung, C. (2013). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10 Pt1), 2331-2371.
379. Wiltgen, B.J., Zhou, M., Cai, Y., Balaji, J., Karlsson, M.G., Parivash, S.N., ... Silva, A.J. (2010). The hippocampus plays a selective role in the retrieval of detailed contextual memories. *Current Biology*, 20(15), 1336-1344.
380. Wingenfeld, K. et Wolf, O.T. (2011). HPA axis alterations in mental disorders: impact on memory and its relevance for therapeutic interventions. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(6), 714-722.
381. Wong, M et Guo, D. (2013). Dendritic spine pathology in epilepsy: cause or consequence. *Neuroscience*, 251, 141-150.
382. Wroolie, T.E., Williams, K.E., Keller, J., Zappert, L.N., Shelton, S.D., Kenna, H.A., ... Ragson, N.L. (2006). Mood and neuropsychological changes in women with midlife depression treated with escitalopram. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26(4), 361-366.
383. Xu, G., Lin, K., Rao, D., Dang, Y., Ouyang, H., Guo, Y., ... Chen, J. (2012). Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: A longitudinal naturalistic study. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 328-339.
384. Yamaji, K., Hirata, Y. et Usui, S. (2000). A method for monitoring autonomic nervous activity by pupillary flash response. *Systems and Computers in Japan*, J81-D-II(10), 2447-2456.

385. Yamaji, K., Hirata, Y. et Usui, S. (2001). Improvement of the method for monitoring autonomic nervous activity by pupillary flash response. *Systems and Computers in Japan*, 32(13), 2152-2159.
386. Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Schaffer, A., Parikh, S.V., Beaulieu, S., O'Donovan, C., ... Kapczinski, F. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorders*, 11(3), 225-255.
387. Young, K.A., Liu, Y. et Wang, Z. (2008). The neurobiology of social attachment: A comparative approach to behavioral, neuroanatomical, and neurochemical studies. *Comparative Biochemistry and Physiology. Toxicology & Pharmacology*, 148(4), 401-410.
388. Zaccara, G., Giovannelli, F. et Schmidt, D. (2015). Placebo and nocebo responses in drug trials of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 43, 128-134.
389. Zekveld, A.A., Heslenfeld, D.J., Johnsrude, I.S., Versfeld, N.J. et Kramer, S.E. (2014). The eye as a window to the listening brain: neural correlates of pupil size as a measure of cognitive listening load. *NeuroImage*, 101, 76-86.
390. Zobel, A., Joe, A., Freymann, N., Clusmann, H., Schramm, J., Reinhardt, M., ... Broich, K. (2005). Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus stimulation in depression: an exploratory approach. *Psychiatry Research*, 139(3), 165-179.
391. Zuo, Y., Smith, D.C. et Jensen, R.A. (2007). Vagus nerve stimulation potentiates hippocampal LTP in freely-moving rats. *Physiology & Behavior*, 90(4), 583-589.